

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI N-TRİAZOLİL ASETAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Duygu SİVRİKAYA ŞAL

OCAK 2025
TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

BAZI N-TRİAZOLİL ASETAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Duygu SİVRİKAYA ŞAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

" YÜKSEK LİSANS (KİMYA)"

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 25 / 12 / 2024

Tezin Savunma Tarihi : 17 / 01 / 2025

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nuri YILDIRIM

Trabzon 2025

ÖNSÖZ

“Bazı *N*-Triazolil Asetamit Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” isimli bu tez Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Programı’nda hazırlanmıştır.

Tez çalışmam boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen ve bilim insanı olma yolundaki ilk adımlarımı atarken kıymetli bilgileriyle ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nuri Yıldırım’a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca, yapıcı eleştirileri ve önerileri ile tezime büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Mustafa ODABAŞOĞLU’na, Sayın Doç. Dr. Şükriye ÇAKMAK’a ve Sayın Doç. Dr. Aysel VEYİSOĞLU’na ve eğitim hayatıma katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışması sürecinde bana desteklerini esirgemeyen Organik Kimya Bölümü’ndeki tüm değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, doğduğum günden beri elimi hiç bırakmayan, hayatım boyunca aldığım tüm kararlarda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her kararında arkamda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem Leyla Sivrikaya ve babam Mahmut Sivrikaya’ ya, ablam Gülşah Şimşek ve kardeşim Alican Sivrikaya’ ya teşekkür eder, minnettarlığımı sunarım. Büyük kızım Beril Şal’a, küçük kızım Bilge Şal’a ve sevgili eşim Hidayet Şal’a benimle bu yolda yürüyüp destekledikleri için şükranlarımı sunarım. Bu tez çalışmasının bundan sonraki çalışmalara katkı sağlamasını temenni ederim.

Duygu SİVRİKAYA
ŞAL Trabzon 2025

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı *N*-Triazolil Asetamit Türevlerinin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Nuri YILDIRIM’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 17/01/2025

Duygu SİVRİKAYA ŞAL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Aminler.....	5
2.1.1. Amin Tanımı	5
2.1.2. Aminlerin Sınıflandırılması	6
2.1.3. Aminlerin Adlandırılması (Blaschko vd., 1972).....	10
2.1.4. Amin Yapısı	10
2.1.5. Aminlerin Özellikleri	11
2.1.6. Aminlerin Kullanımları.....	13
2.1.7. Aminlerin Elde Edilişi (Block ve Smith, 2020).....	14
2.2. Amitler.....	17
2.2.1. Amitlerin Tanımı.....	17
2.2.2. Amit Üretimi Sentezi	18
2.2.3. Hidrojen Bağı ve Çözünürlük	19
2.2.4. Amitlerin Kullanım Alanları.....	20
2.2.5. Amitlerin Elde Edilmesi.....	21
2.3. Aminlerin ve Amitlerin Biyolojik Önemi	29
2.3.1. Aminlerden 1,2,4-Triazollerin Biyolojik Önemi	29
2.3.2. Amitlerin Biyolojik Önemi	38
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	41
3.1. Başlangıç ve Sonuç Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri	41
3.1.1. 4-Amino-4H-1,2,4-triazol Bileşiklerinin Genel Sentezi	41

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi.....	43
3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları.....	43
3.2.2. Erime Noktası (E.N.) Tayini	43
3.2.3. IR Spektrumlarının Alınması	43
3.2.4. NMR Spektrumlarının Alınması.....	43
4. BULGULAR VE YORUM	44
4.1. Deneysel Çalışmalar.....	44
4.1.1. Amin Bileşiklerinin Sentezi (I-IV)	45
4.1.2. Amit Bileşiklerinin Sentezi (1-4).....	46
4.1.3. Amit Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	50
4.1.4. Amit Bileşiklerin (1-4) ¹³ C- NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	53
4.1.5. X-Işını Kırınımı Analizi.....	56
4.2. Antimikrobiyal Aktivite	58
4.2.1. Sentezlenen Amin (I-IV) ve Amit(1-4) Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivite Taraması	58
4.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.....	59
5. KAYNAKLAR	61
6. EKLER.....	72
ÖZGEÇMİŞ	

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

BAZI *N*-TRİAZOLİL ASETAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Duygu SİVRİKAYA ŞAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Nuri YILDIRIM
2025, 71 Sayfa, 2 Sayfa Ek

Heterosiklik bileşiklerin farmakolojik açıdan önemli olmaları ve piyasada kullanılan birçok ilacın yapısında bulunmalarından ötürü, yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi önem arz etmektedir. Heterosiklik bileşikler içersinde, terapötik etkilerinin yüksek oluşundan dolayı 1,2,4-triazol türevleri en çok kullanılan bileşikler arasındadır. Ayrıca, 1,2,4-triazol halkası içeren pek çok heterosiklik bileşiğin antimikrobial, antifungal, antitüberküloz, antienflamatuar, antiviral, antioksidan, antidepresan, antikonvulsan, antidiyabetik, antiobezite, enzim inhibitör ve antikanser gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip oldukları da bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada önemli biyolojik aktivite gösteren ya da biyolojik aktiviteyi yükselten *N*-(3,5-disubstitüel-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi planlanmaktadır. Triazol türü benzer yapılara sahip biyoaktif bileşiklere örnek olarak, vorozol, letrozol ve anastrozol (kanseri tedavisinde), triadimenol, ravuconazoe, definoconazol, itraconazol, fluconazol, pasaconazol ve voriconazoller (antifungal), *viramidine* (hepatit C), ribavirin (antiviral), nefazodon ve etoperidon (antidepressant) verilebilir.

Bu çalışmada, sentezi hedeflenen **I-IV** bileşikleri nitrillerden başlanarak sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi üzerine etkileri amitler ile mukayese edilmiştir. Çalışmada üretilen **1-4** bileşikleri ilk defa bu çalışmada sentezlenmiş ve yine ilk defa biyolojik aktiviteleri üzerine etkileri ortaya konulmuştur. Araştırmadan elde edilen verilerin SCI/SCI-Expanded dergilerde yayına dönüştürülme çalışmaları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol, tiyofen, karboksamit

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME *N*-TRIAZOLYL ACETAMITE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Duygu SİVRİKAYA ŞAL

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Master's Program
Supervisor: Assoc. Prof. Nuri YILDIRIM
2025, 71 Pages, 2 Pages Appendix

Since heterocyclic compounds are pharmacologically essential and are found in the structure of many drugs used in the market, the synthesis of new heterocyclic compounds is important. Among heterocyclic compounds, 1,2,4-triazole derivatives are among the most widely used compounds due to their high therapeutic effects. In addition, many heterocyclic compounds containing 1,2,4-triazole ring are known to have important biological activities such as antimicrobial, antifungal, anti-tuberculosis, anti-inflammatory, antiviral, antioxidant, antidepressant, anticonvulsant, antidiabetic, anti-obesity, enzyme inhibitor and anticancer. Therefore, in this study, it is planned to synthesize *N*-(3,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)thiophene-2-carboxamide compounds that show important biological activity or enhance biological activity, elucidate their structures and investigate their biological activities. Examples of bioactive compounds with similar structures of triazole type are vorozole, letrozole and anastrozole (cancer treatment), triadimenol, ravuconazole, definoconazole, itraconazole, fluconazole, pasaconazole and voriconazoles (antifungal), Viramidine (hepatitis C), Ribavirin (antiviral), nefazodone and etoperidone (antidepressant).

In this study, the targeted compounds **I-IV** were synthesized starting from nitriles and their structures were elucidated by spectroscopic methods. In addition, the effects on the biological activity of these synthesized compounds were compared with amides. Compounds **1-4** produced in this study were synthesized for the first time in this study and their effects on biological activity were revealed for the first time. The data obtained from the study are in the process of being published in SCI/SCI-Expanded journals.

Key Words: 4-amino-4*H*-1,2,4-triazole, carboxamide, thiophene

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	1,2,4-triazol'ün tautomerik formlarının moleküler 2D görünümü	1
Şekil 2.	1,2,4-triazol'ün moleküler üç boyutlu görünümü.....	2
Şekil 3.	FDA onaylı triazol çekirdeği içeren bazı ilaçların moleküler görünümü	3
Şekil 4.	Çeşitli amin moleküllerinin adlandırılmaları ve formülleri.....	5
Şekil 5.	Aminlerin sınıflandırılması ve moleküler yapıları	6
Şekil 6.	Birincil aminlerin 2D görünümü	7
Şekil 7.	Çeşitli birincil amin bileşiklerinin formülleri	8
Şekil 8.	Metilaminin molekül formülü ve adlandırılma çeşitleri	8
Şekil 9.	Aminlerin adlandırılmasında kullanılan -amino formunun gösterimi	8
Şekil 10.	İkincil aminlerin 2D formül gösterimi.....	9
Şekil 11.	Bazı sekonder aminlerin formülleri ve adları	9
Şekil 12.	Üçüncül aminlerin 2D yapısı.....	10
Şekil 13.	Trimetilamin isimli üçüncül aminin formülü	10
Şekil 14.	Amin molekülünün üçgen prizma şekliyle oluşan atomik yerleşimleri de gösteren 2D yapısı.....	11
Şekil 15.	Amonyagın alkillenmesi ile metanaminin sentezi.....	14
Şekil 16.	Ftalimid sentezi ile amin oluşumu.....	15
Şekil 17.	Aromatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi ile amin oluşumu.....	15
Şekil 18.	Amitlerin lityum alüminyum hibrit indirgemesi ile amin oluşumunu gösteren çeşitli kimyasal tepkimeler.....	16
Şekil 19.	Nitril ve hidrazin dihidroklorürün tepkimesi ile oluşan 3,5-diaril-4- amino-1,2,4-triazoller	17
Şekil 20.	Amit bileşiğinin 2D atomik formül yapısı.....	18
Şekil 21.	İki amit örneğinin 2D formülü ve adlandırılması	18
Şekil 22.	Karboksilik asit ile aminin amidasyonundan amit sentezi	19
Şekil 23.	Kevlar malzemesinin kimyasal formülü	20
Şekil 24.	Hidroliz tepkimesi ile amit sentezi	22
Şekil 25.	Anhidritten amit sentezi.....	23
Şekil 26.	Passerini reaksiyonu ile amit oluşumu	24
Şekil 27.	Ugi tepkimesi.....	25
Şekil 28.	Schmidt tepkimesi	25

Şekil 29.	Beckmann Yeniden Düzenlemesi.....	26
Şekil 30.	Triaril bizmut ve amitlerin bakır katalizli reaksiyonu	27
Şekil 31.	Alper karbonilasyon reaksiyonu	28
Şekil 32.	Atherton-Todd reaksiyonu.....	29
Şekil 33.	Minisci reaksiyonu.....	29
Şekil 34.	Aminlerin biyolojik etkinlik grafiği.....	30
Şekil 35.	Antifungal aktiviteye sahip 1,2,4-Triazol türevleri	31
Şekil 36.	Timidin fosforilaz inhibitörleri olarak A ve B türevleri	33
Şekil 37.	COX-2 inhibitörleri olarak 1,2,4-Triazol türevleri	34
Şekil 38.	Karbonik anhidraz inhibitörleri olarak 1,2,4-Triazol türevleri	35
Şekil 39.	Aromataz inhibitörleri olarak 1,2,4-Triazol türevleri	36
Şekil 40.	Amitlerin kullanım alanları (S. Kumari vd., 2020)	39
Şekil 41.	Bazı ilaçların oluşumunda görev alan amit bileşiklerinin gösterimi	40
Şekil 42.	4-Amino-4H-1,2,4-Triazol bileşiklerinin (I-IV) genel sentez reaksiyonu.....	41
Şekil 43.	I-IV Bileşiklerinin sentez mekanizması.....	42
Şekil 44.	4H-1,2,4-triazol-4-amin türevleri sentez mekanizması	44
Şekil 45.	Amit bileşiğinin sentez mekanizması	45
Şekil 46.	3,5-Difenil-4H-1,2,4-triazol-4-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu	46
Şekil 47.	N-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il) tiofen-2-karboksamit (1) bileşiğinin sentez reaksiyonu	46
Şekil 48.	Amit Bileşiği (1)'in IR spektrumu	48
Şekil 49.	Amit Bileşiği (2)'in IR spektrumu	48
Şekil 50.	Amit Bileşiği (3)'in IR spektrumu	49
Şekil 51.	Amit Bileşiği (4)'in IR spektrumu	49
Şekil 52.	N-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (1) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).	50
Şekil 53.	N-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (2) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).	51
Şekil 54.	N-(3,5-dibenzil-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (3) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).	52
Şekil 55.	N-(3,5-bis(4-nitrobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (4) bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	53
Şekil 56.	N-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (1) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).	54
Şekil 57.	N-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (2) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).	54

Şekil 58.	N-(3,5-dibenzil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (3) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).	55
Şekil 59.	N-(3,5-bis(4-nitrobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (4) bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	56
Şekil 60.	I ve II'nin atom numaralandırma şemalarını gösteren moleküler yapıları.....	58



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Bazı aminlerin fiziksel ve yapısal özellikleri.....	12
Tablo 2. Amit fonksiyonel grubu taşıyan bir kısım ilaçların listesi ve etkinlik alanları	40
Tablo 3. Sentezlenen amin bileşikleri (I-IV)	47
Tablo 4. Sentezlenen amit bileşikleri (1-4).....	47
Tablo 5. Amitler (1-4)'in karakteristik IR absorpsiyonları.....	50
Tablo 6. I ve II için kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri	56
Tablo 7. I ve II için hidrojen bağı parametreleri (Å, °)	57
Tablo 8. Bileşiklerin ve standart olarak kullanılan ilaçların minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK Değerleri)	60

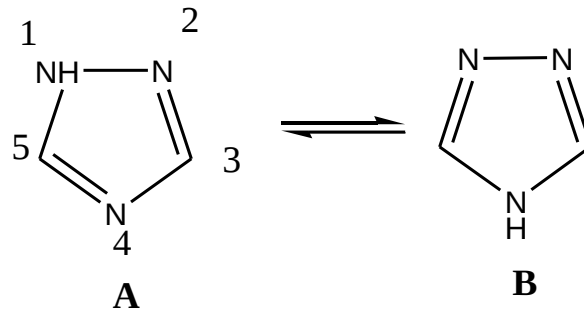
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
$^{13}\text{C-NMR}$	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
d	: Dublet
DMSO- d_6	: Dötero Dimetil Sülfoksit
E.N	: Erime Noktası
FT-IR	: Furier transfer-Infrared Spektroskopisi
$^1\text{H-NMR}$	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	: Hertz
IC ₅₀	: Maksimum hızı yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu
J	: Jiromanyetik sabit
m	: Multiplet
MeOH	: Metanol
mmol	: Milimol
mL	: Mililitre
nm	: Nanometre
R	: Alkil
s	: Singlet
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
d	: Dublet
m	: Multiplet
q	: Kuartet
s	: Singlet
t	: Triplet
2D	: İki boyutlu
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ν	: Dalga sayısı (cm^{-1})
DMF	: Dimetil formamit
MİK	: Minimum inhibisyon değerleri
THF	: Tetrahidrofuran
Et ₃ N	: Trietilamin

1. GİRİŞ

N-heterosiklik bileşikler (genel olarak azoller ve özellikle 1,2,4-triazoller) doğada bol miktarda bulunurlar ve moleküler hibridizasyon yaklaşımına dayalı olarak daha geniş spektrumda birkaç çeşit yeni hibritler olarak sentezlenebildiğinden; vitaminler, nükleik asitler, ilaçlar, boyalar ve tarım kimyasalları gibi birçok fizyolojik açıdan önemli maddede rol oynarlar. Hızla büyüyen organik kimya, tıbbi biyokimya ve ayrıca ilaç endüstrisi alanlarında da kullanılırlar (Fan vd., 2018; Fang vd., 2019; Kabir ve Uzzaman, 2022; Kerru vd., 2020; Mekheimer vd., 2022).

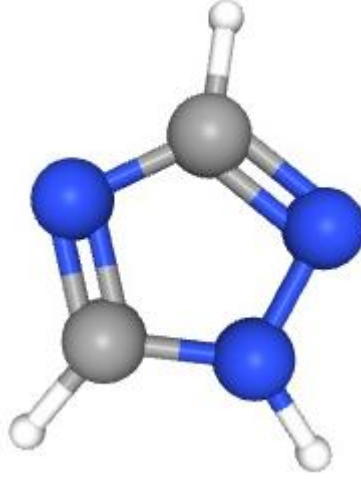
Azoller arasında, triazollerin zor parçalanmaları ve kararlı olmaları onları ön plana çıkarmaktadır. Triazol çekirdeği, üç azot atomu ve iki karbon atomu içeren heterosiklik bir halkadan oluşur ve pirrodiazol olarak da adlandırılır (Santiago ve Burtoloso, 2019). 1,2,4-triazol'ün moleküler formülü $C_2H_3N_3$ olup, amit, ester ve karboksilik asidin izoesterleri olarak işlev görür (Goldstein vd., 1969). 1,2,4-Triazol, pirazolden türetilebilir ve 1,2,4-triazol pirazolün 4 pozisyonundaki bir karbona azot atomu ilave edilmesiyle elde edilebilir. (Cox vd., 1990). 1,2,4-Triazol iki tautomerik formda bulunabilir. Bu iki formdan 1 **H** -1,2,4-triazol (**A**), 4 **H** -1,2,4-triazol (**B**)'den daha kararlıdır (Şekil 1)(Cox vd., 1990).



Şekil 1. 1,2,4-triazol'ün tautomerik formlarının moleküler 2D görünümü (R. Aggarwal ve G. Sumran, 2020)

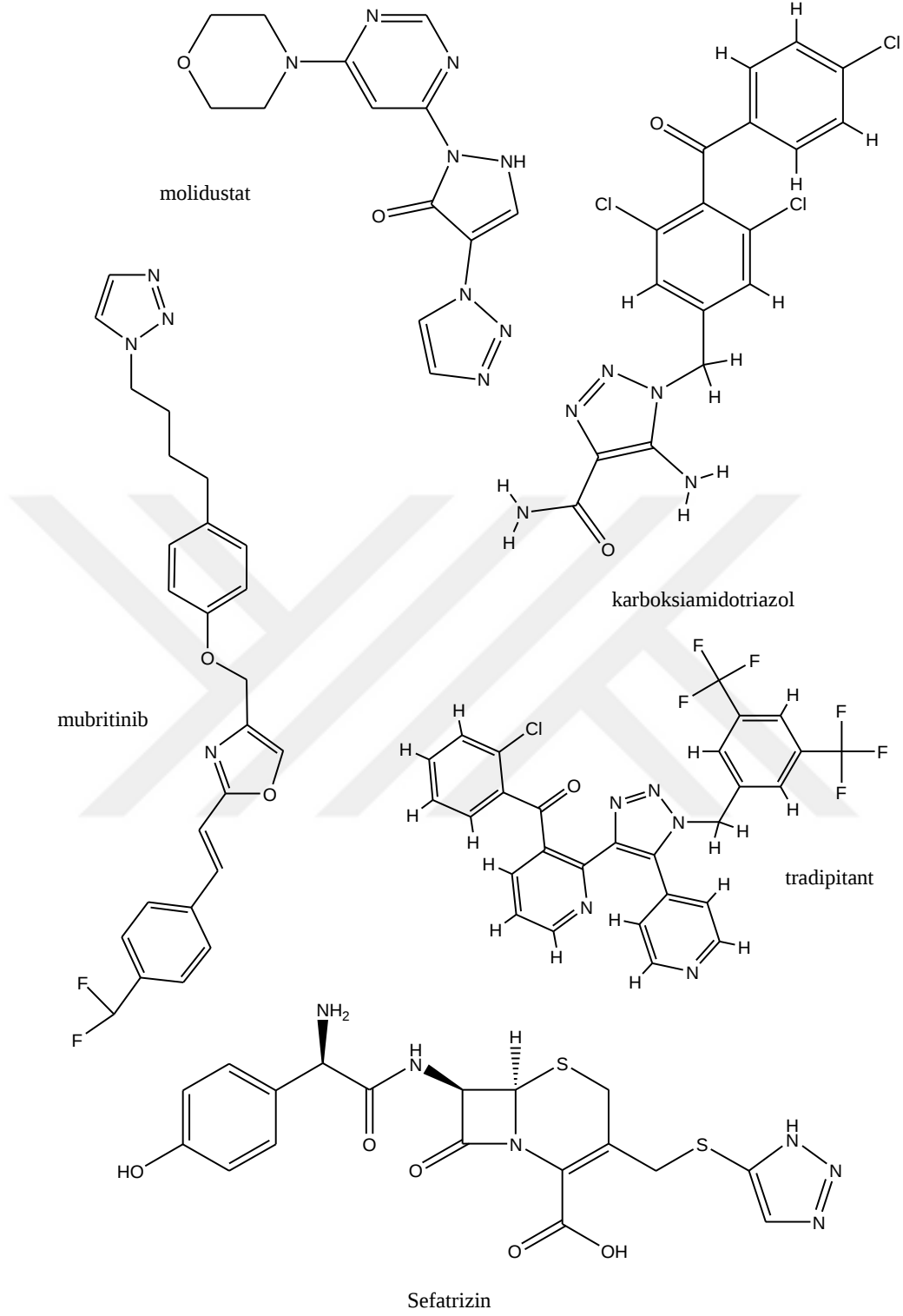
1,2,4-triazoller tarım kimyasalları ile malzeme biliminde aktif olarak kullanılırlar. Hafif çelik, demir ve diğer metaller için ligand olarak nitelikleri onları radyatörlerde ve soğutma sistemlerinde korozyon inhibitörü olarak kullanışlı hale getirmiştir (Belghiti vd., 2022; Belghiti vd., 2020; Belghiti vd., 2016). Triazoller kararlı oldukları için kimyasal

reaksiyonlarda; redoks, asit-baz hidrolizi, nem, aydınlatma ve biyolojik koşullar dahil olmak üzere pek çok tepkimede öncül olarak kullanılırlar (Chen vd., 2022).



Şekil 2. 1,2,4-triazol'ün moleküler üç boyutlu görünümü (URL-1, 2025)

1,2,4-Triazoller, hidrojen bağı oluşturmaları, dipol karakterleri ve çözünürlükleri sayesinde yüksek afinite ile biyolojik reseptörlerle etkileşime girerler ve pek çok biyokimyasal süreçte ve ilaç endüstrisinde de kullanılırlar. Triazol halkası (Şekil 2) klinik tedavide kullanılan; mantar ilaçları, anksiyete gidericiler, epileptik nöbet önleyici, hipnotik ilaçlar, migren önleyiciler, antiplatelet ilaçlar, depresyon önleyiciler, kanser önleyici ilaçlar, aromataz inhibitörleri ve antiviral ilaçlar olmak üzere pek çok ilacın üretiminde biyoaktif etkinlikleri vardır (Şekil 3) (H. Zhou ve Wang, 2012; Peyton vd., 2015). Ayrıca bitki biyolojisinde, bazı ticari bitki koruma fungusitleri (triadimefon, metkonazol, epoksikonazol ve siprokonazol gibi) triazol çekirdeği içerirler (Russell, 2005).



Şekil 3. FDA onaylı triazol çekirdeği içeren bazı ilaçların moleküler görünümü (Vaishnani vd., 2024)

Bu tezde 3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin (**I**), 3,5-bis(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin (**II**), 3,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin (**III**), 3,5-bis(4-nitrobenzil)-4*H*-

1,2,4-triazol-4-amin (**IV**) bileşikleri ile *N*-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (**1**), *N*-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (**2**), *N*-(3,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (**3**), *N*-(3,5-bis(4-nitrobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiofen-2-karboksamit (**4**) bileşiklerinin sentezlenme süreci gözden geçirilip, moleküllerin biyolojik aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

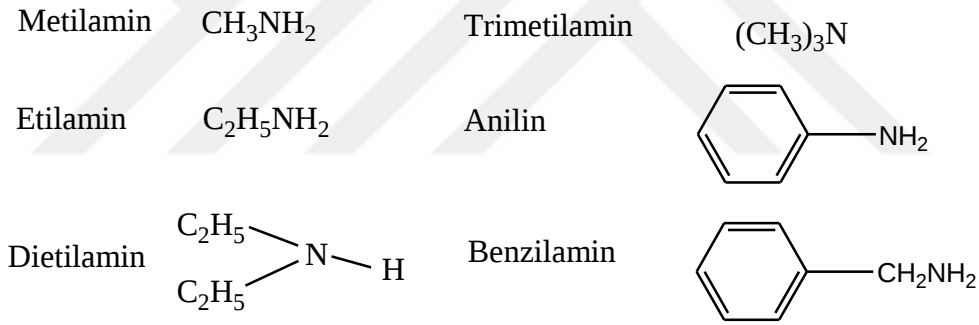


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aminler

2.1.1. Amin Tanımı

Aminler amonyağın (NH_3) organik türevleri olan moleküllerdir. Aminlerin oluşumunda; bir veya daha fazla amonyak protonunun alkil veya aril gruplarıyla değiştirilmesi rol oynar. Bu nedenle alkilaminler ve arilaminler olarak da bilinirler. Bir amin genellikle en az bir azot atomu içeren fonksiyonel bir grup içerir. Aminler moleküler özellikleri bakımından, azotun 3 hidrojen atomuna kadar bağ yapabildiği yapısal olarak amonyağa benzer özellik gösteren bileşiklerdir (Block ve Smith, 2020).



Şekil 4. Çeşitli amin moleküllerinin adlandırılmaları ve formülleri

Aminlerin bazıları doğal olarak oluşurlar ve bu aminler belirli bitkilerde bulunan alkaloidleri; katekolamin nörotransmitterlerini (epinefrin ve norepinefrin vb) ve pek çok hayvan organizmasında var olan belirli bir kimyasal transmitter olan histamin molekülünde de bulunurlar (Şekil 4). Amino asitler, trimetilamin ve anilin amin grupları içerdiğinden aminlere örnek verilebilirler. Organik bileşikler dışında yer alan monokloramin (NH_2Cl) gibi inorganik amonyak bileşiklerinde amin grupları mevcuttur ve bunlarda amin olarak tanımlanır (Fekete vd., 2010; Lawrence, 2004). Aminler doğal olarak hormonlarda, vitaminlerde, proteinlerde vb. bulunur (Fekete vd., 2010).

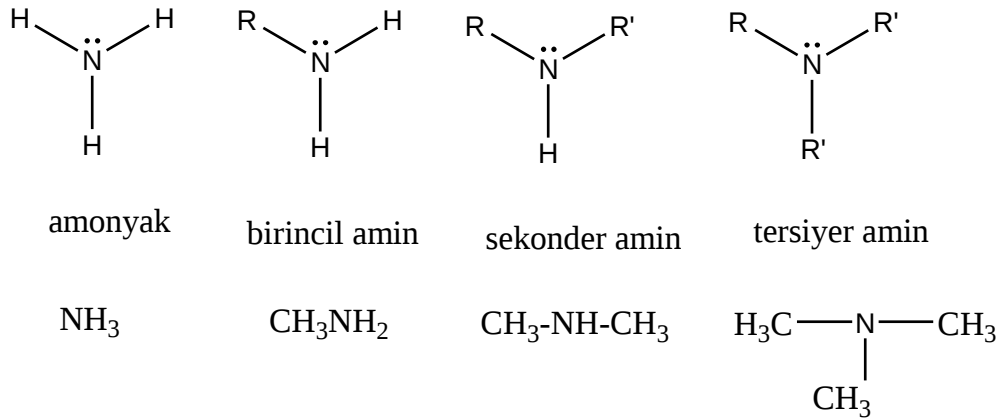
Aminlerin hazırlanmasında pek çok yöntem olmakla birlikte sistematik olarak ele alındığında yöntemler genel olarak iki gruba ayrılabilir (Barger ve Dale, 1910; Lawrence, 2004):

- (1) Kimyasal işlemle bir kaç organik azot bileşiğinin indirgenmesi (moleküldeki oksijenin ve hidrojen atomlarının değiştirilmesi) ve
- (2) Amonyak veya aminlerin organik bileşiklerle reaksiyonları.

2.1.2. Aminlerin Sınıflandırılması

Aminler, hidrojen atomunun değişikliğe maruz kalmasına bağlı olarak farklılaşır ve sınıflarına ayrılır. Hidrojen atomlarının amonyak molekülü ile yer değiştirme şekline göre aminler dört (4) türe ayrılır.

- 1- Birincil aminler,
- 2- ikincil aminler,
- 3- üçüncül aminler,
- 4- siklik amin- amonyak



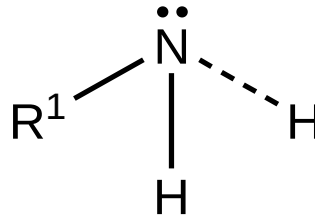
Şekil 5. Aminlerin sınıflandırılması ve moleküler yapıları

Kimyasal formülize gösterimde bu üç sınıf sırasıyla RNH_2 , R_2NH ve R_3N olarak gösterilir (Şekil 5). Dördüncü kategori ise şunlardan oluşur; amonyum iyonunun dört hidrojen atomunun tümünün değiştirilmesiyle elde edilen dördüncül amonyum bileşikler (NH_4^+) ve bir anyonun zorunlu olarak var olması ($\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$) ile ilişkilidir (Barger ve Dale, 1910).

- Birincil Aminler;
 - Amonyak molekülünün hidrojen atomlarından biri alkil veya aril grubu ile değiştirildiğinde oluşurlar
 - Örn: *Metilamin* CH_3NH_2 , *Anilin* $C_6H_5NH_2$
- İkincil Aminler;
 - İki organik ikame edici, amonyak molekülünün hidrojen atomlarını değiştirerek bir ikincil amin oluşur.
 - Örn: *Dimetilamin* $(CH_3)_2NH$, *Difenilamin* $(C_6H_5)_2NH$
- Üçüncül Aminler;
 - Tüm (3) hidrojen atomu bir organik ikame edici (bu bir aril veya aromatik grup olabilir) ile değiştirildiğinde olabilir.
 - Örn: *Trimetilamin* $N(CH_3)_3$, *Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)*
- Siklik Aminler;
 - Bunlar aromatik bir halka yapısındaki ikincil veya üçüncül aminlerdir. Örn: *Piperidin* $(CH_2)_5NH$, *Aziridinler* C_2H_5N

➤ Birincil Aminler (Blaschko vd., 1972)

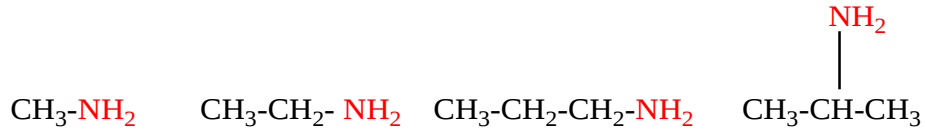
Birincil aminlerde, amonyak molekülündeki hidrojen atomlarından yalnızca biri değiştirilmiştir. Bu, birincil aminin formülünün RNH_2 olacağı anlamına gelir (burada "R" bir alkil grubudur) (Şekil 6).



Primer amin

Şekil 6. Birincil aminlerin 2D görünümü

Örnekler şunları içerir (Şekil 7):



Şekil 7. Çeşitli birincil amin bileşiklerinin formülleri

Aminlerin adlandırılması genellikle zor ve kafa karıştırıcı olabilir. Bu durum nedeniyle amin adlarında çok fazla değişiklikler olur. Örneğin, en basit amin olan CH_3NH_2 ; metilamin, metanamin veya aminometan olarak adlandırılabilir (Şekil 8).

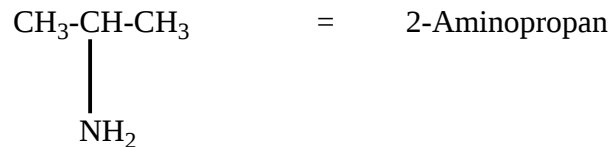
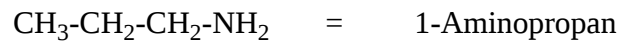


Şekil 8. Metilaminin molekül formülü ve adlandırılma çeşitleri

Bu formülizasyonda en yaygın isim metilamindir ve benzer şekilde Şekil 7'de gösterilen ikinci bileşik ise etilamin olarak adlandırılır.

NH_2 grubunun bir zincire nereye bağlandığı konusunda karışıklık olabileceğinden, bileşiği adlandırmanın en basit yolu "amino" formunu kullanmaktır (Şekil 9).

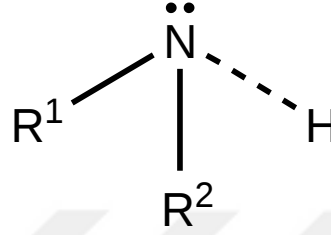
Örneğin:



Şekil 9. Aminlerin adlandırılmasında kullanılan -amino formunun gösterimi

➤ İkincil Aminler (Block ve Smith, 2020)

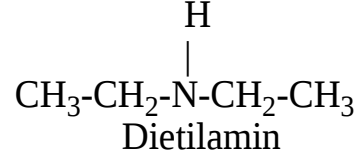
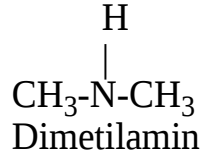
İkincil amin moleküllerinde birincilden farklı olarak bu sefer bir amonyak molekülündeki iki hidrojen hidrokarbon grupları yer değiştirmiştir (Şekil 10). Bu aminlerde, yalnızca her iki hidrokarbon grubunun da alkil grupları olduğu ve her ikisinin de aynı olduğu basit olanlarla karşılaşmanız olasıdır (Şekil 11).



Sekonder Amin

Şekil 10. İkincil aminlerin 2D formül gösterimi

Örneğin:

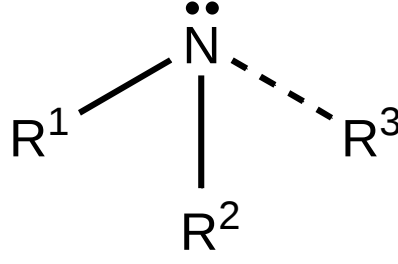


Şekil 11. Bazı sekonder aminlerin formülleri ve adları

Bu grubun adlandırılmalarında başka varyasyonlar da var olup, küçük molekülü ikincil aminlerin isimlendirilmesinin en yaygın ve en basit yolu budur.

➤ Üçüncül Aminler (Block ve Smith, 2020)

Üçüncül bir aminde, bir amonyak molekülündeki bulunan üç hidrojen atomunun tamamı hidrokarbon gruplarıyla yer değiştirmiştir. Bu grupta yalnızca üç hidrokarbon grubunun da alkil gruplarının oluşturduğu ve üçünün de aynı olduğu basit yapıları olanlarla karşılaşmak olasıdır (Şekil 12).

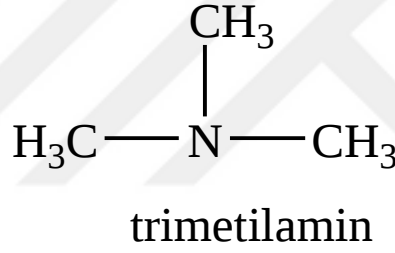


Tersiyer Amin

Şekil 12. Üçüncül aminlerin 2D yapısı

Adlandırmaları ikincil aminlere benzerdir. (Şekil 13).

Örneğin:



Şekil 13. Trimetilamin isimli üçüncül aminin formülü

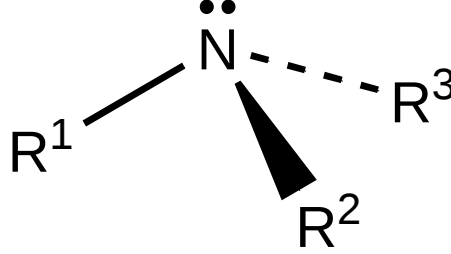
2.1.3. Aminlerin Adlandırılması (Blaschko vd., 1972)

Aminlerin adlandırılmasında kullanılan en eski ve en yaygın sistem, azot atomuna bağlı her bir grubu tanımlamak ve ardından “-amin” son ekini eklemektir.

2.1.4. Amin Yapısı

Amin molekülünün yapısını incelediğimizde, azot atomunun tepede olduğu yassılaştırılmış bir üçgen piramit şekli ön plana çıkacaktır. Bu yapıda üstte duran azot atomunda başında lokalize olmuş paylaşılmamış bir elektron çifti bulunur. Kuaterner amonyum iyonları bir ikame edici bu bölgeyi yerleştiği durumlarda, azot atomunun merkezde bulunduğu düzenli bir tetrahedron oluşturur (Barger ve Dale, 1910).

Aminlerdeki CNH açısına bakarsak, yalnız bir çift elektronun varlığı nedeniyle tetrahedral geometrinin karakteristik bir açısı olarak 109 dereceden azdır. Aminlerin açısı ise yaklaşık 107 dereceye yakındır (Block ve Smith, 2020; Kerru vd., 2020).



Şekil 14. Amin molekülünün üçgen prizma şekliyle oluşan atomik yerleşimleri de gösteren 2D yapısı

2.1.5. Aminlerin Özellikleri

- Küçük moleküllü alifatik aminler balık kokusuna sahip olup gaz halindedir.
- Aminler büyüdükçe daha çok "balık" kokusu, yani çürüme kokusu yaymaya başlarlar.
- Eğer alıç çiçeğinin kokusuna aşınaysanız (ve benzer şekilde cotoneaster çiçeği gibi şeyleri kokluyorsanız), bu trimetilamin kokusudur. Bu koku genellikle çürüyen etin ilk aşamalarındaki gibi tatlı ve oldukça mide bulandırıcı bir kokuya benzetilebilir.
- Birincil aminler oda sıcaklığında üç ile dört karbon atomu içeren sıvılardır, yüksek aminler ise katılardır.
- Aminler renksizdir.
- Alifatik aminler ultraviyole ışığa karşı şeffaftır, ancak aromatik aminler belirli dalga boylarında güçlü emilim gösterir.
- Anilin ve diğer arilaminler normalde renksizdir, ancak atmosferik oksidasyon nedeniyle açık halde depolandıklarında boyanırlar.
- Küçük moleküllü alifatik aminler su ile moleküler hidrojen bağları oluşturabilirler ve bu da onları suda çözünür hale getirir.
- Hidrofobik alkil kısmının boyutunun artması, amin bileşiğinin molekül ağırlığını azaltır ve bunun sonucunda suda çözünürlüğün azalmasına neden olur.

- Aromatik aminler de tahriş edicidir ve cilt yoluyla emilebilir. Tehlikeli ve zehirler olabilirler. Örneğin anilin, kandaki hemoglobini yok eder ve uzun süreli maruz kalmanın kanserle bağlantılı olduğu görülmüştür.
- Topraktaki alt aminler? Çözünmezler. Etanol, benzen ve eter gibi organik çözücüler aminleri kolayca çözer.
- Azot ile diğer atomun hidrojeni arasındaki hidrojen bağının bir ürünü olarak, birincil ve ikincil aminler sıklıkla moleküller arası etkileşime katılırlar (Block ve Smith, 2020; Fekete vd., 2010; Lawrence, 2004), (Tablo 1).

Tablo 1. Bazı aminlerin fiziksel ve yapısal özellikleri

Bazı aminlerin özellikleri						
İkame grubu, R	RNH ₂		R ₂ NH		R ₃ N	
	Kaynama noktası (°C)	pK b	Kaynama noktası (°C)	pK b	Kaynama noktası (°C)	pK b
CH ₃	-6	3,38	7	3,36	3,5	4,24
C ₂ H ₅	16,5	3,37	55,5	3,02	89,4	3,35
n-C ₄ H ₉	77,8	3,41	161	2,75	214	3,11
Sec-C ₄ H ₉	66	3,44	132	2,99		
Tert-C ₄ H ₉	45	3,55	95			
C ₆ H ₅	184,4*	4,59	302**	0,85	365***	<0

*Erime noktası -6.24 (°C).

**Erime noktası 52.8 (°C).

***Erime noktası 127 (°C).

- İkincil aminlere kıyasla birincil aminlerde moleküller arası ilişki, iki hidrojen atomunun bulunması nedeniyle daha belirgindir.
- Bağlanma için serbest bir hidrojen atomunun bulunmaması nedeniyle, üçüncül aminlerde moleküller arası ilişki yoktur.
- Molekül kütlesi arttıkça aminin kaynama noktası artar.
- Moleküller arası hidrojen bağına bağlı olarak aminin kaynama noktası sırası şu şekilde verilir; birincil amin > ikincil amin > üçüncül amin.
- Kaynama noktası: 48,6 °C > 37,0 °C > 3,5 °C.
- Aminler bazı metaller ve plastikler için aşındırıcı olabilir ; bu nedenle cam veya çelik kaplarda saklanmalıdırlar.

- Alifatik aminler aromatik aminlerden daha baziktir çünkü aromatik aminlerde azot atomundaki ortaklanmamış elektron çifti delokalizedir ve asit için daha az elverişlidir.

2.1.6. Aminlerin Kullanımları

Aminlerin ve tuzlarının doğrudan kullanım örnekleri;

1. Kazanların yağlamasında korozyon inhibitörleri olarak (morfolin),
2. Kauçuk ve çatı asfaltı için antioksidanlar (diarilaminler),
3. Selüloz nitrat patlayıcıları için stabilizatörler (difenilamin),
4. Gama radyasyonundan kaynaklanan hasara karşı koruyucular (diarilaminler),
5. Fotoğrafçılıkta geliştiriciler (aromatik diaminler),
6. Madencilikte flotasyon maddeleri,
7. Tekstillerde yapışmayı önleyici ve su geçirmez maddeler,
8. Kumaş yumuşatıcıları, kağıt kaplamalarında ve herbisitleri çözündürmek için kullanılır. Bazı çok işlevli aminler, efedrin ve epinefrin (adrenalin) gibi değerli farmasötikler ve novokain gibi anesteziklerdir (Bernier vd., 2009; Lawrence, 2004).

Pek çok önemli ürün sentezinin bir parçası olarak aminler gerekir.

1. Metilamin,
2. Analjezik meperidin (ticari adı Demerol) ve
3. Fotoğrafik geliştirici Metol (ticari marka) üretiminde kullanılır ve
4. Dimetilamin,
5. Antihistamin difenhidramin (ticari adı Benadryl),
6. Çözücü dimetilformamit (DMF) ve
7. Roket itici 1,1-dimetilhidrazin sentezinde kullanılır.
8. Böcek kovucu *N,N*-dietil-m-toluamin (DEET) sentezi dietilamin içerirken,
9. Sentetik elyaf Kevlar'ın sentezi aromatik aminler gerektirir.
10. Poliüretanlar, diizosiyanat aracılığıyla metilendianilinden sentezlenirler.
11. Sentezlerinde amin kullanan diğer ürünler arasında spandeks,
12. Kafein,
13. Patlayıcılar (örneğin, 2,3,4,6-tetranitro-n-metilanilin [tna] ve
14. 2,4,6-n-tetranitroanilin [tetryl]),

15. Pestisitler,
16. Fungisitler,
17. Herbisitler,
18. Azo boyalar ve
19. Bazı trifenilmetan boyalar bulunur (Lawrence, 2004).

2.1.7. Aminlerin Elde Edilişi (Block ve Smith, 2020)

Aminler üç yolla sentez edilir.

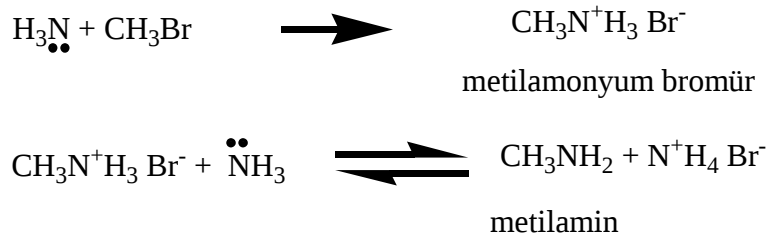
- Yer değiştirme tepkimeleri ile sentez
 1. Aminler ile alkil halojenürlerin tepkimesi
 2. Gabriel ftalimit sentezi
- Nitro bileşiklerin indirgemesi ile sentez
- Amit indirgenmesi

➤ Yer Değiştirme Tepkimeleri ile Sentez

- Amonyak ve Diğer Aminlerin Doğrudan Alkilenmesi (Shimizu vd., 2013):

Amonyak alkil halojenürlerle alkilamonyum tuzları vermek üzere tepkimeye girer.

Alkilamonyum tuzlarının zayıf bir bazla tepkimesinden aminler elde edilir (Şekil 15).

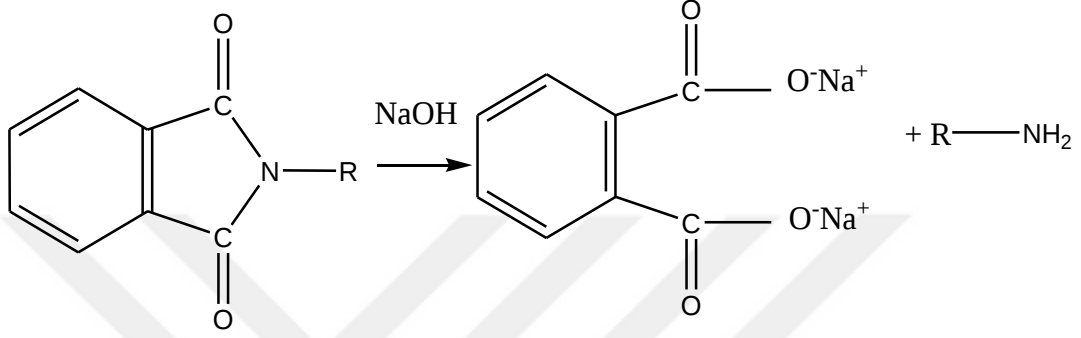


Şekil 15. Amonyakın alkilenmesi ile metanaminin sentezi

- Gabriel Ftalimit Sentezi (Gibson ve Bradshaw, 1968)

Çoklu alkilasyon sorununu önlemek için, yalnızca bir alkil grubunun dahil edilmesi için yerdeğiştirmeyi "bloke etmek" için yöntemler geliştirilmiştir. Gabriel sentezi bu tür bir yöntemdir. Birincil aminleri Gabriel senteziyle kolayca elde edebiliriz. Bu işlemde, ftalimidin etanolik potasyum hidroksit ile tepkimeye sokulması ile ftalimidin potasyum tuzlarını elde edilir.

Ftalimid, KOH gibi bir bazın eklenmesiyle bir asidik hidrojen atomunun uzaklaştırılması sonucu elde edilen $C_6H_4(CO)_2NH$ tuzudur. Bu, alkil halojenür ile daha fazla ısıtıldığında ve ardından alkali hidroliz yapıldığında birincil amin üretilir. Aril halojenürler, ftalimid tarafından oluşturulan anyonla nükleofilik yerdeğiştirmeye uğramadığından aromatik birincil aminler hazırlanamaz (Şekil 16).

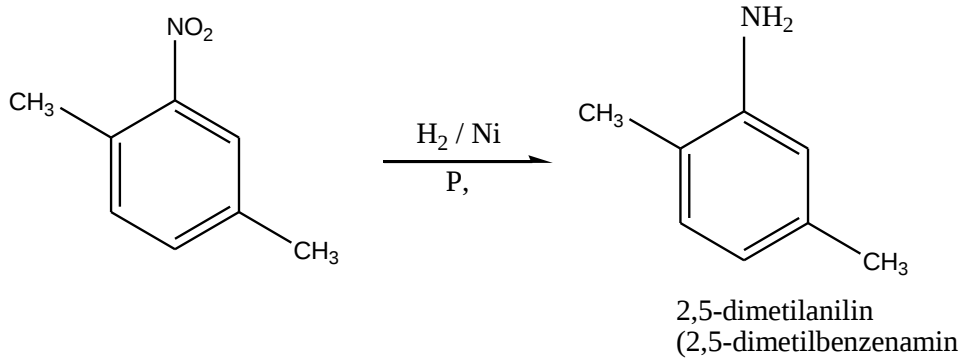


Şekil 16. Ftalimid sentezi ile amin oluşumu

Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesi (Bentiss vd., 1999; X. Wang vd., 2021):

Hem alifatik hem de aromatik nitro bileşikleri PtO_2 , Pd-C, Raney-Ni gibi metal katalizörler eşliğinde hidrojenlenme veya indirgeyici kimyasal reaktifler aracılığıyla ilgili aminlere indirgenirler (Şekil 17).

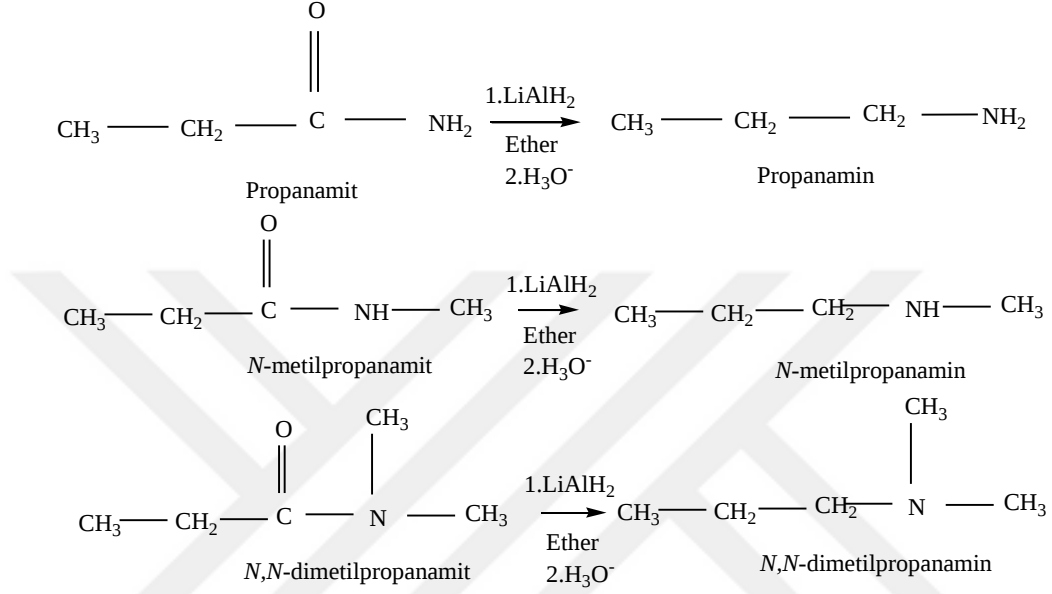
RNO_2 , hidrojen veya diğer indirgeyici maddelerle ürün karışımı olmayacak şekilde birincil aminler üretir. Bu yöntem çoğunlukla aromatik aminler için kullanılır, çünkü alifatik nitro bileşiklerine sık rastlanmamaktadır.



Şekil 17. Aromatik nitro bileşiklerinin indirgenmesi ile amin oluşumu

- Amitlerin İndirgenmesi

Amitler, lityum alüminyum hidrit indirgemesiyle birincil aminleri verirler (Şekil 18). Amitler kolayca hazırlanabildiğinden, indirgemeleri tüm amin gruplarının sentezi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Zhou vd., 2009).



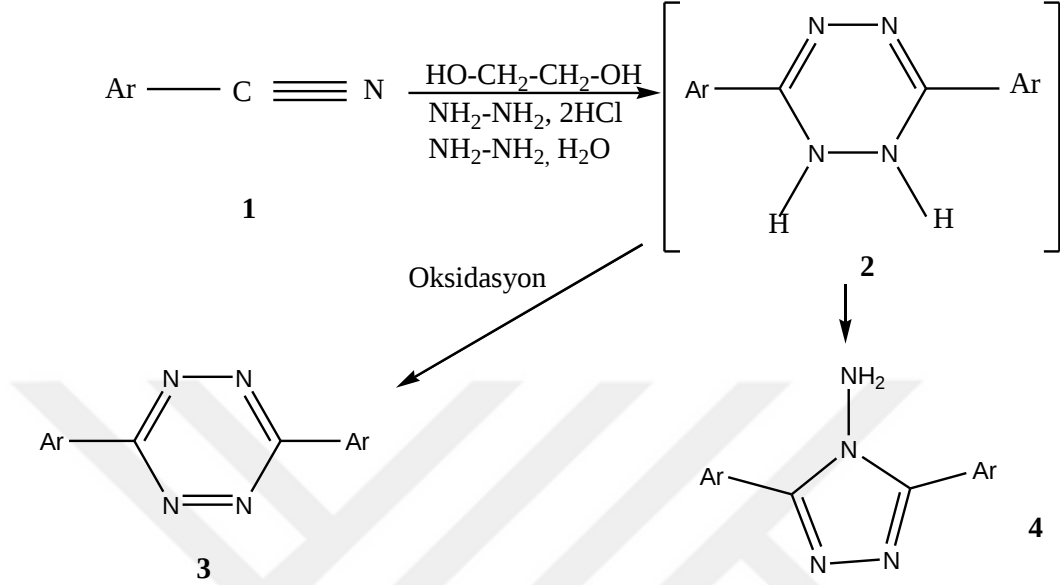
Şekil 18. Amitlerin lityum alüminyum hibrit indirgemesi ile amin oluşumunu gösteren çeşitli kimyasal tepkimeler

- 3,5-Diaril-4-Amino-4*H*-1,2,4-Triazollerin Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesi Yöntemi ile Sentezlenmesi

Geçmişte korozyon inhibitörü bileşiklerinin sentezine olan ilgiden dolayı yeni triazol türevleri sentezlenmiştir. 3,5-diaril-4-amino-4*H*-1,2,4-triazoller potansiyel olarak güçlü korozyon inhibitörleridir. Bu bileşikler amin üretiminde olduğu gibi nitril indirgenmesi, amit indirgenmesi ve yeniden sentezlenme gibi yöntemlerle sentezlenebilir (Bentiss vd., 1999; X. Wang vd., 2021).

Bentiss ve arkadaşları 1999'da 3,5-Diaril-4-amino-4*H*-1,2,4-triazölü üretmek için bir deney tasarladı. Bu deney aromatik nitrillerin hidrazin türevleriyle reaksiyonunu içeriyordu. Nitril ve hidrazin dihidroklorür veya sülfatın bir ekimolar karışımının, etilen veya dietilen glükolde 130°C'de 2-5 saat boyunca hidrazin hidrat fazlası ile ısıtılmasıyla gerçekleştirildi. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı su (100 ml) ile seyreltilti. Böylece elde edilen çökelti süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden yeniden kristalleştirildi. Bu

reaksiyonun sonucunda edilen filtrasyon, mükemmel bir verim ve iyi bir saflıkta 3,5-diaril-4-amino-1,2,4-triazoller (Şekil 19) verdi (Bentiss vd., 1999).



Şekil 19. Nitril ve hidrazin dihidroklorürün tepkimesi ile oluşan 3,5-diaril-4-amino-1,2,4-triazoller

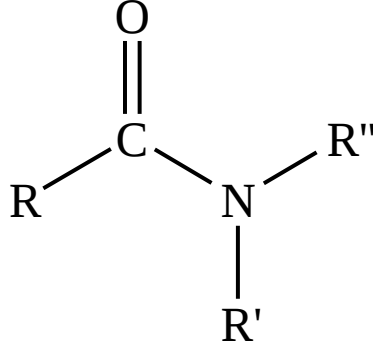
Şekil 19 ‘da verilen sentez reaksiyonundaki bileşiklerin adları:

- 1: Nitril,
- 2: Dihidrotetrazin türevi,
- 3: 1,2,4,5-Tetrazinler,
- 4: 3,5-Diaril-4-amino-1,2,4-triazol

2.2. Amitler

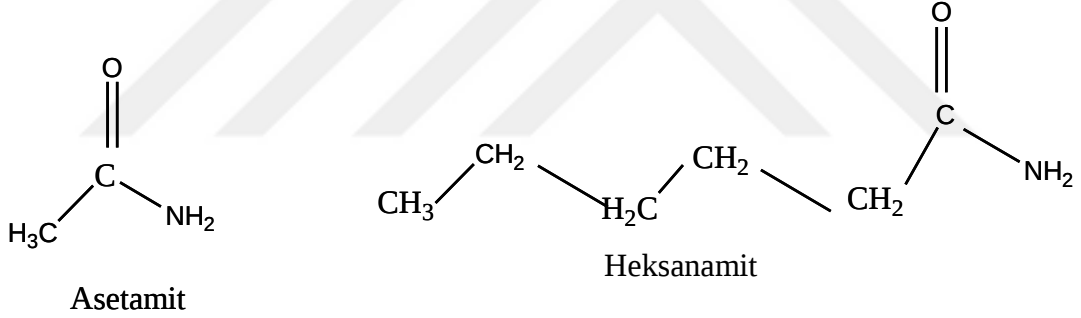
2.2.1. Amitlerin Tanımı

Amitler, azot içeren bileşiklerin iki sınıfından olan amonyak ve aminlerin bir üyesidir. Amitler; bir azot atomuna (N) bağlı bir karbonil grubu bulunduran organik fonksiyonel grup veya bu gruba sahip bir bileşikten oluşur (Pattabiraman ve Bode, 2011; Zhang vd., 2012) (Şekil 20).



Şekil 20. Amit bileşiğinin 2D atomik formül yapısı

Amitler şekilden de anlaşılacağı üzere; bir karbonil grubunun karbon atomuna bağlı azot atomları içeren moleküllerdir. Aminler gibi, amitleri adlandırmak için çeşitli isimlendirme kuralları kullanılır. Tek fark amitlerin hepsi sınıfa özgü ek olan “-**amit**” ekini alırlar (Zhang vd., 2012) (şekil 21).



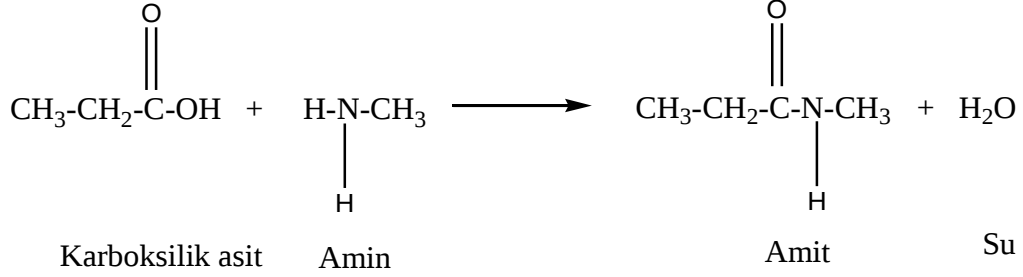
Şekil 21. İki amit örneğinin 2D formülü ve adlandırılması

Amitler primer anlamda bir amin türevidir. Genelde $\text{R}_1(\text{CO})\text{NR}_2\text{R}_3$ formülü ile gösterilir, burada R_2 ve R_3 'ten biri veya ikisi birden hidrojen olabilir. Ancak bir başka bakış açısıyla amitler karboksilik asit türevi olarak da sayılabilirler. Hidroksil grubu, bir amin veya amonyakla yer değiştirmiştir (Pattabiraman ve Bode, 2011).

2.2.2. Amit Üretimi Sentezi

Amitlerin sentezinde; karboksilik asitler amidasyon adı verilen bir işlemle aminler veya amonyakla reaksiyona girmesi sonucunda elde edilirler. Karboksilik asit ve aminin

reaksiyondan bir mol su molekülü açığa çıkarken karşılık gelen amitler elde edilir (Lanigan ve Sheppard, 2013; Roy vd., 2012).



Şekil 22. Karboksilik asit ile aminin amidasyonundan amit sentezi

Amitler, çoğunlukla karboksilik asidin aminle tepkimeye girmesi ile oluşurlar. Amino asitlerin oluşturduğu bağlar bu tepkimenin sonucudur ve amino asitler arasında peptit bağlarını oluşturur (Bradbury ve Smyth, 1991). En önemli organik fonksiyonlarından biri de amitlerin, hidrojen bağı alıcısı ve vericisi olarak hidrojen bağlarını oluşturabilmesidir. Sulu çözeltilerde iyonlaşmazlar. Bu özellik onları meydana getiren karboksilik asit ve aminlerde yoktur. Çünkü onlar nötral pH'de tamamen suda çözünürler. Amit oluşumu Nylon ve Aramit (Kevlar) gibi bazı yoğunlaşma polimerlerinin sentezinde rol oynar. (Lanigan ve Sheppard, 2013)

Halkalı amitler; Beckman düzenlenmesi ile oksimlerden sentezlenir (Ghoreishi ve Moeinpour, 2023).

Amitler; Willgerodt-Kindler reaksiyonunda aril alkil ketonlar, kükürt ve morfolinlerden hazırlanabilirler (Bayram vd., 2021).

Diğer amit oluşturan tepkimeler arasında Passerini tepkimesi (X.-X. Deng vd., 2012) ve Ugi tepkimesi (Xie ve Dixon, 2018) bulunur.

2.2.3. Hidrojen Bağı ve Çözünürlük

Oksijenin azottan daha büyük elektronegatifliği nedeniyle, karbonil (C=O), N-C dipolünden daha güçlü bir dipole sahiptir. Bir C=O dipolünün ve daha az ölçüde bir N-C dipolünün varlığı, amitlerin H-bağı alıcıları olarak hareket etmesini sağlar. Birincil ve ikincil amitlerde, N-H dipollerinin varlığı, amitlerin H-bağı vericileri olarak da hareket etmesini sağlar. Böylece amitler, su ve diğer protik çözücülerle hidrojen bağı oluşturmaya katılabilir.

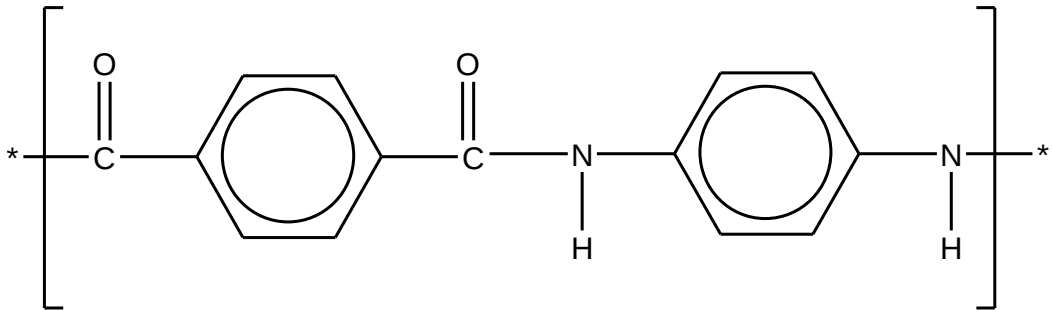
Oksijen atomu su molekülünden hidrojen bağları oluşturabilir ve böylece N–H hidrojen atomları, H-bağını verebilir. Tüm bu etkileşimler ile amitlerin suda çözünürlüğü, karşılık gelen hidrokarbonlarınkinden daha büyüktür. Bu hidrojen bağları, proteinlerin ikincil yapısında (peptit bağı) da önemli bir role sahiptir (Xie ve Dixon, 2018).

Amitlerin ve esterlerin çözünürlükleri karşılaştırılabilir. Tipik olarak amitler, hem hidrojen bağı vericisi hem de hidrojen bağı kabul edebildiği için, aminler ve karboksilik asitlerden daha az çözünürdür. Üçüncül amitler, *N,N*-dimetilformamitin istisnası dışında, suda düşük çözünürlük gösterir (Dixon vd., 1994; Eberhardt ve Raines, 1994).

2.2.4. Amitlerin Kullanım Alanları

Amitler, yapısal malzemeler olarak doğada ve teknolojiye yaygın olarak kullanılır. Amit bağının kolayca oluşması, yapısal sertlik kazanması ile hidrolize karşı koyması pek çok malzemede onu kullanışlı kılar. Naylonlar, Twaron ve Kevlar gibi çok dayanıklı malzemeler birer poliamittir (Shikha Kumari vd., 2020).

Kevlar (Şekil 23), 1,4-fenilen-diamin ve tereftaloil klorür olmak üzere iki monomerden yapılmış sentetik bir polimerdir (Chatzi ve Koenig, 1987). Kevlar'ın yarış lastiklerinde çeliğin yerine kullanılması ile ilk ticari kullanımı başlamıştır. Kevlar genellikle ip veya elyaf haline getirilir. Malzemenin yüksek çekme mukavemeti-ağırlık oranı vardır (eşit ağırlıktaki bir çelikten yaklaşık 5 kat daha güçlüdür). Bu sebeple Kevlar bisiklet lastiklerinden yelkenlere ve vücut zırhlarına kadar birçok uygulamada sertlik açısından dolayı kullanışlıdır (Arrieta vd., 2011; Chatzi ve Koenig, 1987; Zhao vd., 2020).



Şekil 23. Kevlar malzemesinin kimyasal formülü

Kevlar malzeme gücü; polimer zincirleri arasındaki hidrojen bağları ile sağlanır. Bu bağlar, bir monomer üzerindeki karbonil grubu oksijen atomu (oksijenin elektronegatifliğinden dolayı kısmi negatif yüke sahiptir) ile polimer yapısındaki bitişik bir monomerin N–H bağındaki kısmen pozitif yüklü hidrojen atomu arasında oluşur. Altı üyeli halkalardaki hibritleşmemiş p orbitalleri arasındaki etkileşimden türetilen ek bir güç vardır, buna aromatik istifleme denir (Arrieta vd., 2011; Chatzi ve Koenig, 1987; Zhao vd., 2020).

Kevlar, vücut zırhı, muharebe kaskları ve yüz maskelerinin bir bileşeni olarak en iyi bilinen malzeme olabilir. 1980'lerden beri ABD ordusu Kevlar'ı kara birlikleri için kişisel zırh sistemi kaskı ve yeleğinin bir bileşeni olarak kullanmıştır. Kevlar ayrıca zırhlı savaş araçları ile uçak gemilerini korumak için de kullanılır. Sivil uygulamalar arasında polis memurları için vücut zırhı ve itfaiyeciler için ısıya dayanıklı giysiler ve acil servis personeli için koruyucu giysiler gibi malzemelerde kullanılır. Kevlar bazlı giysiler, diğer malzemelerden yapılmış eşdeğer giysilerden önemli ölçüde daha hafif ve incedir (Chatzi ve Koenig, 1987; Penn ve Milanovich, 1979; Zhao vd., 2020).

Ticari öneme sahip amitler arasında; çözücü olarak sülfonamit içerikli ilaçlar, naylonlarda kullanılan etanamit (CH_3CONH_2) olarak da adlandırılan asetamit ve dimetilformamit $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ bulunur. Üre veya karbamit $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2]$ gibi protein metabolizmasının son ürünü olarak oluşan ve memelilerin idrarıyla atılan kristal bileşikler de amittir. Ayrıca gübrelerde, hayvan yemlerinde ve plastik yapımında kullanılan üre-formaldehit reçineleri olarak bilinen bir polimer sınıfının üretiminde kullanılmak üzere amonyak ve karbondioksitten büyük miktarlarda sentezlenirler (De Figueiredo vd., 2016; Fonseca vd., 2014; Jorgensen ve Swenson, 1985; Shikha Kumari vd., 2020; Lappert vd., 2008).

2.2.5. Amitlerin Elde Edilmesi

Amitlerin sentezlenmesi, organik kimyadaki en yaygın reaksiyonlardan biridir. Özellikle son senelerde peptit türevi ilaçların ve nükleik asit ilaçlarının hazırlanmasında son derece önemli bir reaksiyondur (Harrington ve Tal-Gan, 2019; Kotikam ve Rozners, 2020; You vd., 2018).

➤ Açıl Halojenürlerden Amit Sentezi

Asit halojenürlerin (açıl klorürler, açıl bromürler ve açıl florürler) amonyak veya aminlerle reaksiyonu, amitleri sentezlemek için en basit ve en yaygın kullanılan yöntemdir.

Açıl klorürler ve açıl bromürler, alifatik ve aromatik aminleri nispeten yüksek verimlerle amitler oluşturmak için kolayca açillenebilirler. Ancak, açıl florürler suya ve diğer nükleofilik reaktiflere karşı daha karardır. Açıl klorürler ve açıl bromürlerin aminlerle reaksiyonu ekzotermiktir ve hatta bazen oldukça şiddetlidir, bu nedenle reaksiyon sırasında hidrojen halojenür oluştuğu için, aminle tuz oluşturmasını önlemek için bir bazla uzaklaştırılması gerekir (Barstow ve Hruby, 1971).

Açıl klorürler esas olarak tiyonil klorür ve fosfor oksiklorür ile hazırlanır. Yüksek kaynama noktalarına sahip substratlar için tiyonil klorür en uygun reaktiftir; düşük kaynama noktalarına sahip substratlar için fosfor oksiklorür daha uygundur çünkü kolayca damıtılabilirler (Brace, 1993).

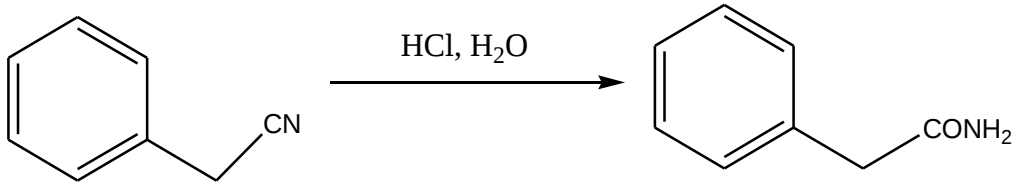
α -amino asitler için, karşılık gelen açıl klorürler ısıtıldığında ayrıştığından, genellikle tiyonil klorür ve fosfor oksiklorür kullanılarak hazırlanmazlar (Brace, 1993).

➤ Esterlerden Amit Sentezi

Esterlerin NH_3 ile tepkimesinden amit elde edilir. Bu, laboratuvarında amit hazırlamak için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Özellikle siklik bileşiklerin sentezinde, esterlerin oksijenini doğrudan ikincil bir amine dönüştürmek daha fazla operasyonel alan sağlar (C. Han vd., 2005; Yao vd., 2012).

➤ Nitril Hidrolizi ile Amitlerin Sentezi

Nitriller birincil amidlere hidrolize edilebilir. Birincil amitler karboksilik asitlere daha fazla hidrolize olabildiğinden, hidroliz koşullarının kontrol edilmesi gerekir. Literatürde substratın özelliklerine göre asidik, bazik veya nötr hidroliz koşullarının seçilmesini gerektiren birçok yöntem bildirilmiştir. Nötr koşullara gelince, literatürde nikel veya paladyum katalizörlerinin kullanımı da bildirilmektedir (Barstow ve Hruby, 1971; Ingvorsen vd., 2007) (Şekil 24).



Şekil 24. Hidroliz tepkimesi ile amit sentezi

Asidik hidroliz: Doymuş karbonlara bağlı nitriller asidik koşullarda kolayca amidlere hidrolize olabilir ve daha sert koşullar altında kolayca asitlere hidrolize olabilir. Ancak, vinil

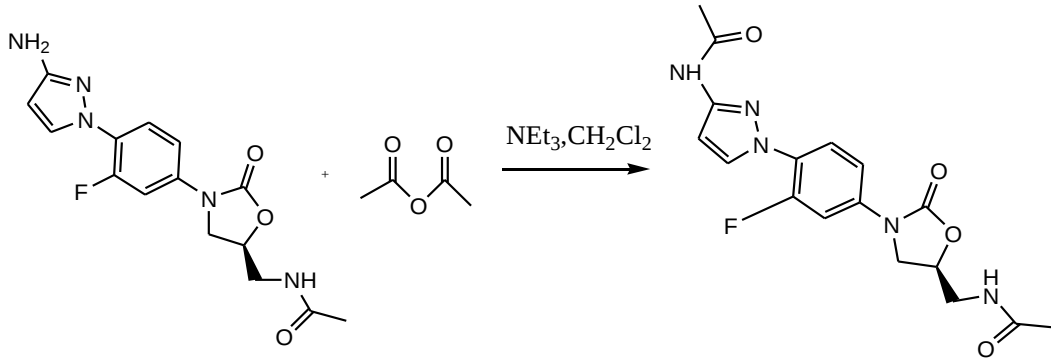
veya aril nitriller için hidroliz koşulları daha çok sertlik gerektirir. Bu nedenle daha fazla hidrolize olmazlar.

Temel hidroliz: Temel koşullar altında, nitrillerin birincil amirlere hidrolizi, oda sıcaklığında kısa bir süre hidrojen peroksit oksidasyonunu içeren yöntemler kullanılarak güvenilir bir şekilde gerçekleştirilebilir. NaOH(aq.)-CH₂Cl₂ ve DMSO-K₂CO₃ gibi sistemler, çeşitli nitril hidrolizlerinin birincil amirlere dönüştürülmesi için kullanılabilir.

➤ **Anhidritleri Kullanarak Amirlerin Hazırlanması**

Anhidritler, açıl halojenürler gibi, aminler için açilleştirici ajan olarak da etki edebilirler; ancak anhidritlerin reaktifliği, karşılık gelen açıl halojenürlerin reaktifliğinden daha zayıftır, bu nedenle aminlerle reaksiyon hızı daha yavaştır (Kita vd., 1986).

Birincil ve ikincil aminler asetik anhidrit ile düzgün bir şekilde reaksiyona girebilir, ancak birincil aminler genellikle *N*-asetilasyon ve *N,N*-diasilasyonu karışımları verir, bunların oranı birincil aminin yapısına bağlıdır. Birincil amin RCH₂NH₂ yapısına sahip olduğunda, *N,N*-diasilasyonu ürünleri baskın olarak oluşurken, RR₁CHNH₂ yapısına sahip olduğunda, *N*-asetilasyon karışımı elde edilir. Birincil amin RR₁R₂CNH₂ yapısına sahip olduğunda, yalnızca *N*-asetilasyon ürünleri elde edilir (Şekil 25)(McCallum ve Barriault, 2015).



Şekil 25. Anhidritten amit sentezi

➤ **Ritter Tepkimesi ile**

Alkol ve nitrillerden kuvvetli asit ortamında amit hazırlama reaksiyonudur.

Üçüncül karboksilasyon, nitrildeki azot atomuna nitril tuzu oluşturmak için eklenir ve bu tuz suyla hidroliz edildiğinde karşılık gelen amiti verir. Genellikle, karboksilasyon üretebilen bileşikler bu tür reaksiyonlara girebilir. Alkoller veya olefinler ısıtılmış koşullar altında konsantre sülfürik asit veya diğer güçlü asitlerle reaksiyona girdiğinden, bu koşullar

altında kararlı nitriller bu tür reaksiyonlar için kullanılabilir. Bu reaksiyonlar, nitril ve asidin bir çözücünde reaksiyonuyla ilerler, ancak asetonitril için reaksiyon doğrudan asetonitril içinde gerçekleştirilebilirken, diğer daha karmaşık, daha yüksek kaynama noktalı substratlar için genellikle buzlu asetik asitle seyreltme kullanılır (Mohammadi Ziarani vd., 2020).

➤ Chan-Lam Bağlantı Reaksiyonu (Rao ve Wu, 2012)

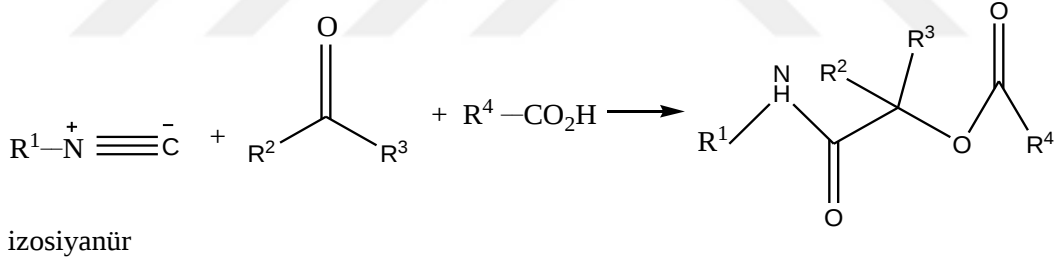
Amit bileşikler veya nitriller, boronik asitlerle reaksiyona girerek çoklu amitleri oluştururlar.

➤ Overman Yeniden Düzenlemesi

Alkenin 1,3 pozisyonlu değişimiyle alilik trikloroasetimidatın alilik trikloroasetamite dönüştüğü ve sonrasında alilik alkolün alilik amine dönüştüğü bir reaksiyondur (Fernandes vd., 2017).

➤ Passerini Reaksiyonu

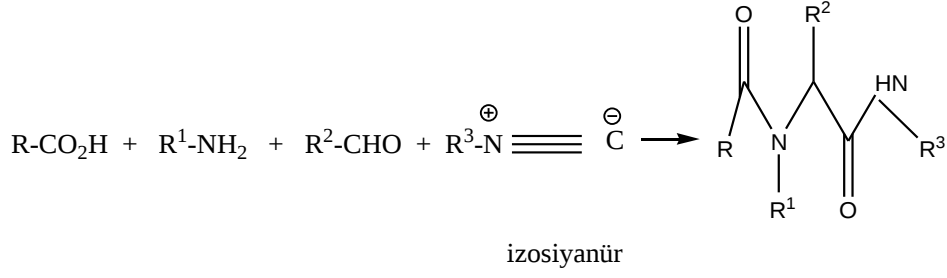
Bir karboksilik asit, bir izosiyanür ve bir karbonil bileşiği içeren ve α -asiloksiamitler üreten üç bileşenli bir yoğunlaşma reaksiyonudur. Bu reaksiyon Ugi reaksiyonuna benzer (X.-X. Deng vd., 2012) (Şekil 26).



Şekil 26. Passerini reaksiyonu ile amit oluşumu

➤ Ugi Tepkimesi

Bir karboksilik asit, bir izosiyanür, bir amin ve bir karbonil bileşiğinin diaçilamid (dipeptitler) vermesiyle oluşan dört bileşenli bir yoğunlaşma reaksiyonudur (Şekil 27) (Chandgude ve Dömling, 2017).



Şekil 27. Ugi tepkimesi

➤ Schotten-Baumann Tepkimesi

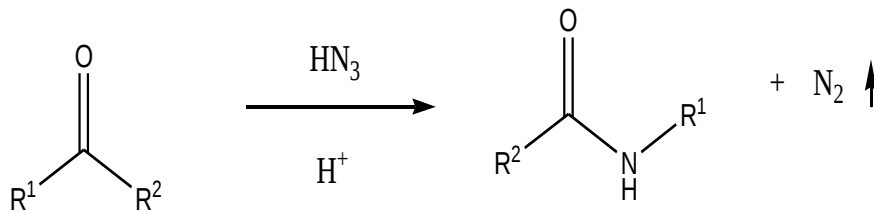
1884'te C. Schotten, suda sodyum hidroksit varlığında piridin ve benzoil klorürden *N*-benzoilpiperidinin verimli bir şekilde sentezlendiğini bildirdi. 1886'da E. Baumann, aynı reaksiyon koşulları altında, alkolün benzoil klorürle reaksiyonunun benzoat verdiğini buldu. Alkol ve benzoil klorür suda karıştırılıp ardından sodyum hidroksit çözeltisi eklendiğinde, ester ürünü yüksek verimlerle hızla çökebilir. Baumann ayrıca, glikoz ve gliserol gibi polihidroksi bileşiklerinin de bu reaksiyonu kullanarak benzoilasyona uğrayabileceğini buldu. Sulu bir çözeltide bir baz varlığında asit halojenürler veya anhidritlerle alkollerden veya aminlerden esterler veya amitler hazırlanmasını içeren reaksiyona Schotten-Baumann reaksiyonu adı verilir (Baumann, 1883).

➤ Polonovski Tepkimesi

Üçüncül bir aminin azot oksidinin aktif bir reaktifle (asetik anhidrit gibi) muamele edilerek *N,N*-disubstitüe asetamit ve bir aldehitin oluşumuna yol açan bir yeniden düzenleme reaksiyonudur (Grierson, 2004).

➤ Schmidt Yeniden Düzenlemesi

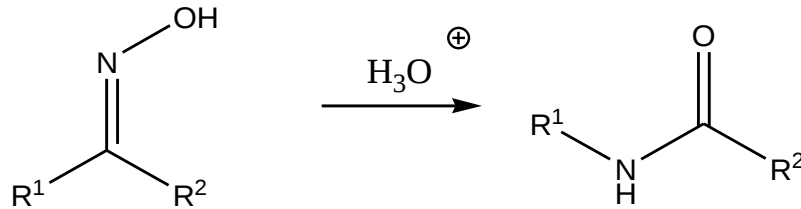
Schmidt reaksiyonu, azidlerin veya diazo bileşiklerinin asit kataliz altında elektrofilik reaktiflerle (karbonil bileşikler, tersiyer alkoller ve alkenler) reaksiyona girerek azot gazı açığa çıkararak aminler, nitriller, amitler veya iminler verdiği yeniden düzenleme reaksiyonunu ifade eder (Şekil 28) (Grecian ve Aubé, 2010).



Şekil 28. Schmidt tepkimesi

➤ Beckmann Yeniden Düzenlemesi

Oksimlerin asit kataliz altında amitleri vermek üzere yeniden düzenlenme reaksiyonudur (Şekil 29) (Blatt, 1933).



Şekil 29. Beckmann Yeniden Düzenlemesi

➤ Wolff Yeniden Düzenlemesi

α -diazoketonların yeniden düzenlenerek enonların elde edildiği bir reaksiyondur. Enonlar önemli organik ara maddelerdir. Suyla reaksiyona girerek karboksilik asitler, alkollerle reaksiyona girerek esterler, aminlerle reaksiyona girerek amitleri verirler ve çeşitli tetrahidrofuran bileşiklerini sentezlemek için Staudinger enon halkası eklemesine uğrayabilirler (alkenler, aldehytler/ketonlar ve iminlerle [2 + 2] sikloadisyona uğrayarak siklobutanonlar, β -laktonlar ve β -laktamlar üretebilirler) (Pan vd., 2023) (Kirmse, 2002)

➤ Eschenmoser – Claisen Amit Keton Yeniden Düzenlemesi

Alilik alkol bileşiklerinin ve *N,N*-dimetilasetamit dimetilasetalin ısıtma koşulları altında γ,δ -doymamış amitler elde etmek için yeniden düzenlenme reaksiyonudur. Eschenmoser, bu reaksiyonu Meerwein'in amit değişimi üzerine araştırmalarına dayanarak keşfetti. Bu nedenle adlandırmada Meerwein-Eschenmoser-Claisen yeniden düzenlenmesi olarak da bilinmektedir (Walkowiak vd., 2012).

➤ Goldberg Bağlantı Reaksiyonu

Amit bileşiklerinin aromatik halojenürlerle reaksiyonu sonucu çoklu sübstitüe amitler elde edilir (Kunz vd., 2003).

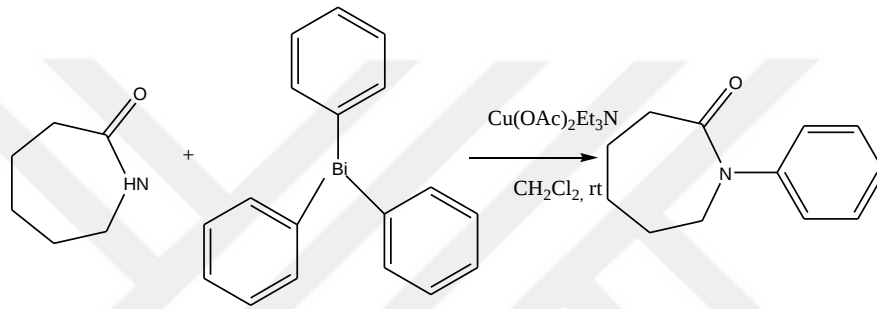
➤ Buchwald-Hartwig Tepkimesi

Amit bileşiklerinin aromatik halojenürlerle reaksiyonu sonucu çoklu sübstitüe amitler elde edilir (Heravi vd., 2018).

➤ Triaril Bizmut ve Amitlerin Bakır Katalizli Reaksiyonu

Son zamanlarda, karşılık gelen boronik asitlere kıyasla daha iyi verimlerle bizmut tuzu aracılı arilasyon hakkında bazı raporlar yayınlanmıştır. Reaksiyon koşulları daha hafiftir ve oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir. Basit amitlerin yanı sıra, bizmut tuzları açıl

hidrazitlerin, ürelerin ve sülfonamitlerin arilasyonunda da kullanılabilir. Bizmut tuzları havada kararlı olduğundan, reaksiyon işlemi uygundur. Ancak, triaril bizmutun genellikle sentezlenmesi gerekir ve aromatik halkada güçlü elektron çeken gruplar olduğunda sentezlenmesi zordur, bu da triaril bizmutun arilasyon için kullanımını sınırlar. Amitin N'sinde bir ikame olmadığında, bir diarilasyon ürünü oluşabilir, bu nedenle triaril bizmut çoğunlukla laktamların ve sekonder amitlerin arilasyonunda kullanılır. Substrat sterik olarak engellendiğinde, reaksiyon sıcaklığını artırmak için çözücü olarak kloroform kullanılabilir ve bu da daha yüksek dönüşüm oranlarıyla sonuçlanır (Şekil 30) (Finet, 1989).



Şekil 30. Triaril bizmut ve amitlerin bakır katalizli reaksiyonu

➤ Kinugasa β -Laktam Sentez Reaksiyonu

Kinugasa reaksiyonu, bakır tuzları tarafından katalize edilen nitronların propargil gruplarıyla birleştirilmesinden oluşur reaksiyonu, bakır tuzları tarafından katalize edilen nitronların propargil gruplarıyla birleştirilmesinden oluşur (Stecko vd., 2014).

➤ Breckport β -Laktam Sentezi

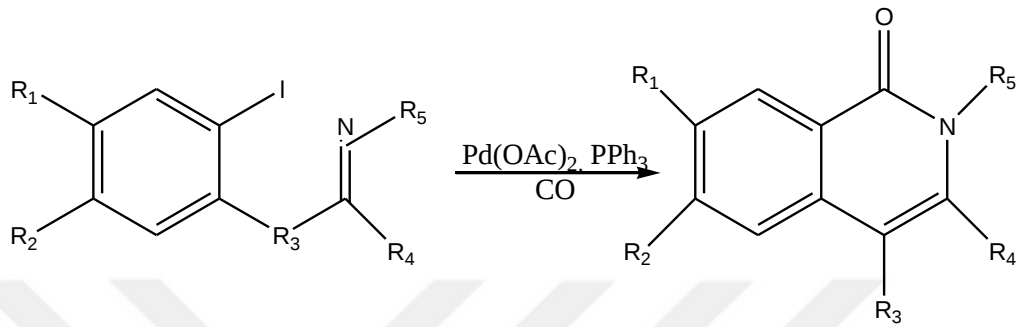
Breckpot β -laktam sentezi, bir Grignard reaktifi kullanılarak beta amino asit esterlerinin siklizasyonu yoluyla ikame edilmiş β -laktamlar üretir. Mukaiyama'nın reaktifi, modifiye edilmiş Breckpot sentezinde de kullanılır (Waldvogel, 2010).

➤ Davies Demir Kiral Yardımcı

Demir kiral yardımcı, bağlı açıl ligandların çeşitli karbon-karbon bağı oluşturma reaksiyonlarında esasen tam stereokimyasal kontrol uygulayabilir. Demir kiral yardımcıya bağlı asil ligandlar için gözlemlenen stereokontrol, alkoksikarbenler, viniller vb. gibi diğer ligandların reaksiyonlarında da kendini gösterir (Davies, 1988).

➤ Alper Karbonilasyon Reaksiyonu

Yağ amini, vinilamin ve vinil azot heterosiklikleri içeren halojenli aromatik bileşikler, Pd, Ru veya Rh katalizörleri altında karbon monoksitle reaksiyona girerek karbonil eklenmesine uğrar ve siklik amitler oluşturur (Li, 2003) (Şekil 31).



Şekil 31. Alper karbonilasyon reaksiyonu

➤ Snieckus Aminoformat Yeniden Düzenlemesi

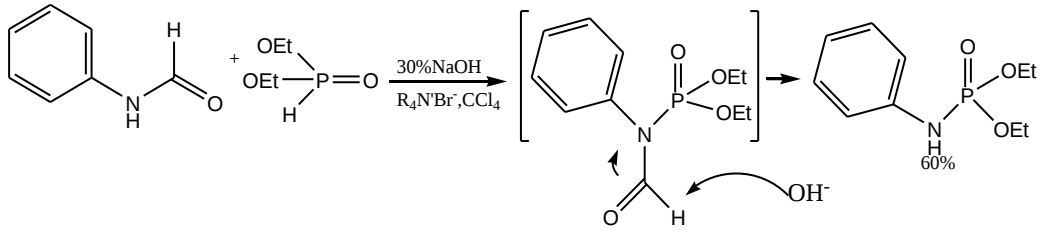
Aminoformat-O-aril esteri orto-metalasyona uğrar ve daha sonra aminoformil grubu oksijenden komşu karbona göç ederek orto-hidroksibenzamitler üretir. Hauser-Beak reaksiyonuna benzer. Reaksiyon yakın konumlarda da meydana gelebilir (Ma vd., 2019).

➤ Ortak Reaktif – Mukaiyama Reaktifi

CMPI tarafından desteklenen karboksilik asitlerin, iminlerle tepkimesiyle β -laktamlar oluşturması da önemli sentetik değere sahiptir, ancak polimerik yüklü reaktifler bu tepkimeye giremez. Piridin halkasındaki klor atomu, modifiye edilmiş Mukaiyama reaktifini oluşturmak için bir iyot atomuyla değiştirilirse, ultrasonik koşullar altında da tatmin edici sonuçlar elde edilebilir (Novosjolova, 2013).

➤ Fosforamitat Sentezi İçin Atherton-Todd Reaksiyonu

Dietil fosfitin P-H bağı, hafif bazik koşullar altında karbon tetraklorür ile reaksiyona girerek P-H bağı P-Cl bağına dönüştürülür, ardından bir aminle reaksiyona girerek fosforamitatlar sentezlenir (Le Corre vd., 2014) (Şekil 32).



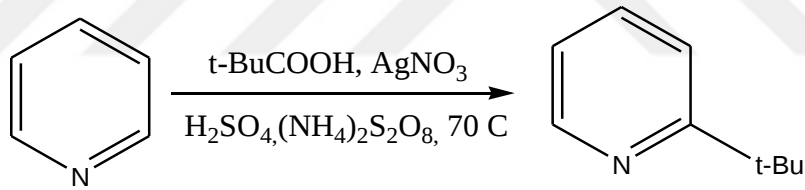
Şekil 32. Atherton-Todd reaksiyonu

➤ Karboksilik Asitler ve Türevleri Hazırlamak İçin Karbonilasyon Reaksiyonu

Karbonilasyon reaksiyonları aynı zamanda amitlerin hazırlanmasında da kullanılabilir (Lanigan ve Sheppard, 2013).

➤ Minisci Reaksiyonu

Elektron eksikliği olan aromatik bir bileşiğe nükleofilik radikalik bir yerdeğiştirme reaksiyonudur. En yaygın olarak bir alkil grubunun azot içeren bir heterohalkaya sokulmasıdır. Reaksiyon 1971'de F. Minisci tarafından yayınlanmıştır (Minisci vd., 1971; Proctor vd., 2021) (Şekil 33).

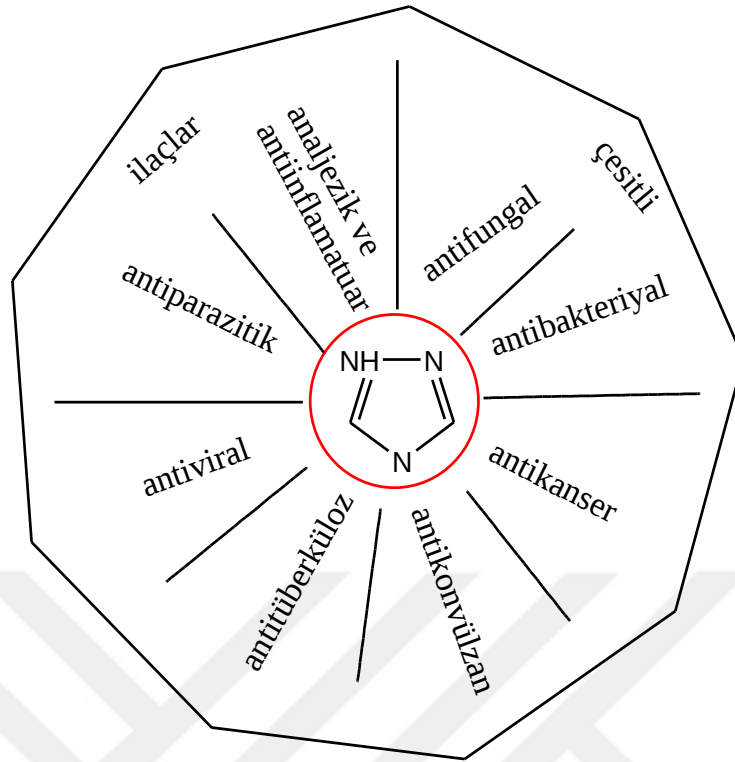


Şekil 33. Minisci reaksiyonu

2.3. Aminlerin ve Amitlerin Biyolojik Önemi

2.3.1. Aminlerden 1,2,4-Triazollerin Biyolojik Önemi

Önemli aminlerden olan 1,2,4-Triazoller, dipol karakterleri, hidrojen bağı oluşturma kapasiteleri, sertlikleri ve çözünürlükleri nedeniyle yüksek afiniteli biyolojik reseptörlerle etkileşime girerek ilaç sanayinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (Şekil 34).



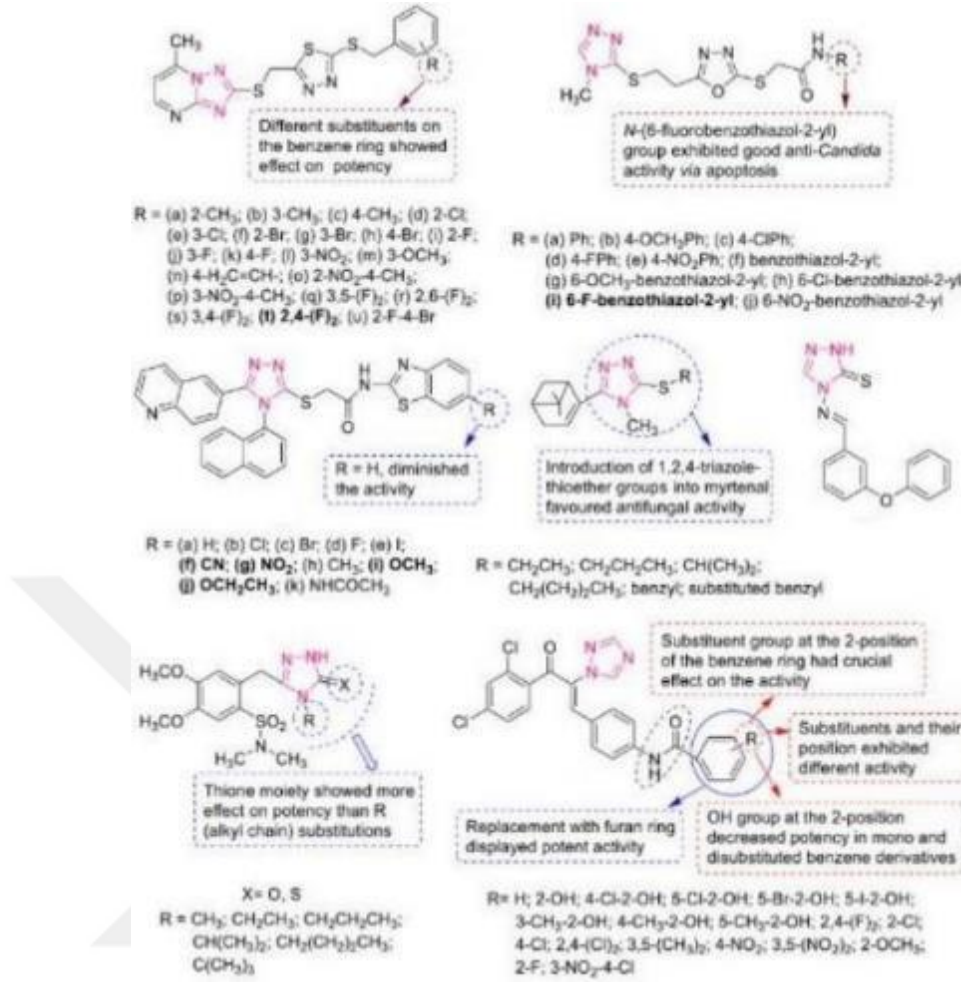
Şekil 34. Aminlerin biyolojik etkinlik grafiği (Ranjana Aggarwal ve Garima Sumran, 2020)

➤ Antifungal ajanlar

Triazol iskeletine sahip antifungal ilaçlar; mantarların ergosterol biyosentezinde anahtar enzim olan sitokrom P450'ye bağımlı enzim lanosterol 14 α -demetilazın (CYP51) aktivitesini inhibe ederek güçlü bir şekilde etki ederler (Campoy ve Adrio, 2017).

Çinliler tarafından çok sayıda 1-2-(2,4-diflorofenil)-2-hidroksi-3-(1 *H* -1,2,4-triazol-1-il) propil-4-ikameli türevi ile flukonazol, vorikonazol ve ravukonazol analogları olarak yapılmış sentezi ile antifungal aktiviteleri yüksek ilaçlar üretilmiştir (W. Wang vd., 2010; Yu vd., 2010).

Lin ve arkadaşları, 50 $\mu\text{g/mL}$ 'de 1,2,4-triazol kısmı taşıyan bir dizi mirtenal türevinin sentezini ve *in-vitro* antifungal aktivitesini bildirdiler (Lin vd., 2017) (Şekil 35).



Şekil 35. Antifungal aktiviteye sahip 1,2,4-Triazol türevleri (Ranjana Aggarwal ve Garima Sumran, 2020).

➤ Antibakteriyel Ajanlar

İyi antibakteriyel ve antifungal aktivitelere sahip sentezlenmiş klinafloksasin-triazol hibritlerinin çoğu referans ilaçlar olan kloramfenikol, klinafloksasin ve flukonazol ile karşılaştırıldığında daha etkili bulundular (Y. Wang vd., 2012). SAR çalışmaları, fenil halkasında 2,4-difloro bulunan bileşiğin, test edilen bileşikler arasında özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı en etkili antimikrobiyal etkinlik (MİK: 0,25–1 µg/mL) gösterdiğini ortaya koydu (Plech vd., 2015).

Mermer ve arkadaşları, kinolon-triazol hibritleri sentezledi ve antibakteriyel, DNA giraz ve topoizomera IV inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirdi (Mermer vd., 2019). Bunlar arasında özellikle 30a ve 30b bileşikler, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter*

haemolyticus'a karşı en yüksek antibakteriyel aktivite (MİK: 0,125–8 µg/mL) gösterdi (Mermer vd., 2019).

Prakash ve arkadaşları dihidroindeno ve indeno 1,2,4 triazol, 1, 3, 4 tiadizinleri sentezlediler ve bunların *S. aureus* , *B. subtilis* , *E. coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktiviteleri ve *A. niger* ve *A. flavus* olmak üzere iki mantar suşuna karşı antifungal aktiviteleri açısından etkinlik profillerini çıkardılar (O. Prakash vd., 2011).

1,2,4-triazolün *in vitro* antibakteriyel aktivitesi, hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli Gram pozitif bakterilere karşı yüksek aktivite gösterdi; bu aktivite ampisilinden 16 kat daha fazla aktivite gösterdi (Plech vd., 2012).

➤ Kanser önleyici ajanlar

Antikanser kemoterapötik ajanlar, hücre döngüsünün durması, enzim inhibitörleri, tubulin modülatörleri, anjiyogenez inhibitörleri, DNA aralayıcıları, transkripsiyon düzenleyicileri ve gen düzenleyicileri vb. gibi çeşitli etki mekanizmalarını kullanabilirler. Vorozol, letrozol ve anastrozol gibi 1,2,4-triazol motiflerine sahip çok sayıda kimyasal ajan, umut vadeden antikanser ajanları olarak ortaya çıkmıştır (Nam ve Parang, 2003).

➤ Enzim inhibitörleri

• Kinaz inhibitörleri

Kinazlar, çoğunlukla serin, treonin veya tirozin amino asitlerinin fosforilasyonu ile bir çok proteinin aktivasyonunu katalize eden bir enzim sınıfıdır. Kinazların düzensizliği kanserleşmeye yol açabilir. Kinaz inhibitörleri, hedef spesifik etkileri nedeniyle antitümör ajanlar olarak araştırılmaktadır. Bir serin/treonin kinaz sınıfı olan PIM kinaz ailesi (PIM-1, PIM-2 ve PIM-3), kanser tedavisinde terapötik potansiyeli olan seçici inhibitörlerin geliştirilmesi için önemli moleküler hedeflerdir (Martinez-Gonzalez vd., 2019).

Han ve arkadaşları, naproksen'den türetilen bir dizi 1,2,4-triazol içeren hidrazid-hidrazonun sentezini ve antiproliferatif değerlendirmesini bildirdiler (Han vd., 2019).

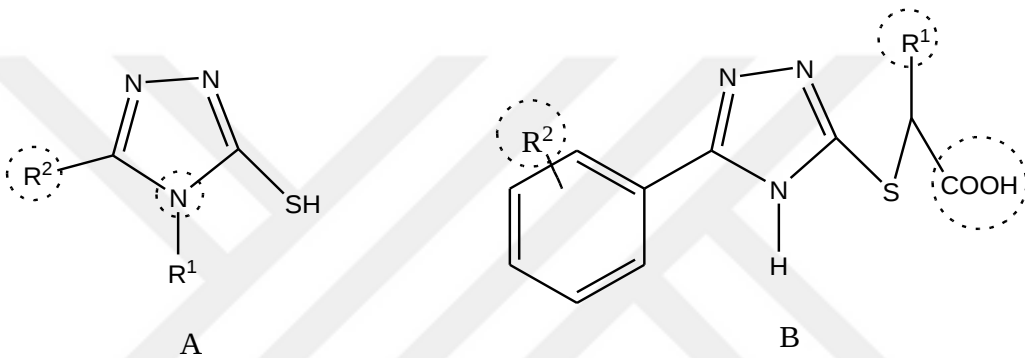
Batran ve arkadaşları, pentasiklik kumarinil triazolopirimidin türevlerinin VEGFR-2 ve p38αMAPK inhibitör aktivitesini antiproliferatif aktivite ile birlikte bildirdiler (Batran vd., 2017).

Başka bir çalışmada, triazol kısmı taşıyan bir dizi diarylurea türevi antitümör aktivitesi açısından değerlendirildi (Qin vd., 2016). En güçlü bileşik; c-Kit, RET ve FLT3 dahil tirozin kinazların önemli inhibisyonunu (> %80) ve HT-29, H460 ve MDA-MB-231 kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteyi sırasıyla 0,90, 0,85 ve 1,54 µM IC50 değerleriyle

gösterdi. Referans sorafenib'den daha güçlüydü ve ayrıca HT-29 hücrelerinin apoptozunu önemli ölçüde indükledi (Qin vd., 2016).

- Timidin fosforilaz inhibitörleri

Shahzad ve arkadaşları, timidin fosforilaz inhibitörleri olarak bir dizi 3-merkapt-1,2,4-triazol analogları A ve 3-merkapt-1,2,4-triazol karboksilik asitleri B (Şekil 36) sentezlediler (Shahzad vd., 2019). Bileşik B, 43,86–163,43 μM aralığında IC_{50} ile iyi bir inhibitör potansiyeli ortaya koydu ve bileşik B'nin anjiyojenik potansiyeli cıvıv koryonik alantoik membran (CAM) testi kullanılarak ortaya çıkarıldı (Shahzad vd., 2019).



Şekil 36. Timidin fosforilaz inhibitörleri olarak A ve B türevleri

- Topoizomeraz inhibitörleri

Eissa ve arkadaşları iki set triazolokinoksalin sentezlediler ve bunların HepG2, Hep-2 ve Caco-2 kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitelerini incelediler (Eissa vd., 2019). En umut verici bileşikler, Bcl-2 seviyelerini aşağı düzenleyerek ve G2/M hücre döngüsünü durdurarak HepG2 hücrelerinde apoptozu önemli ölçüde indükledi. Sonuçlar ayrıca iki bileşiğinde güçlü topoizomeraz II inhibitör aktivitesi (sırasıyla IC_{50} : 0,97 ve 1,10 μM) sergilediğini gösterdi (Eissa vd., 2019) .

İbrahim ve arkadaşları, 1,2,4-triazolokinoksalin ve bis 1,2,4-triazolokinoksalin türevlerinin yeni serisini sentezledi (İbrahim vd., 2018).

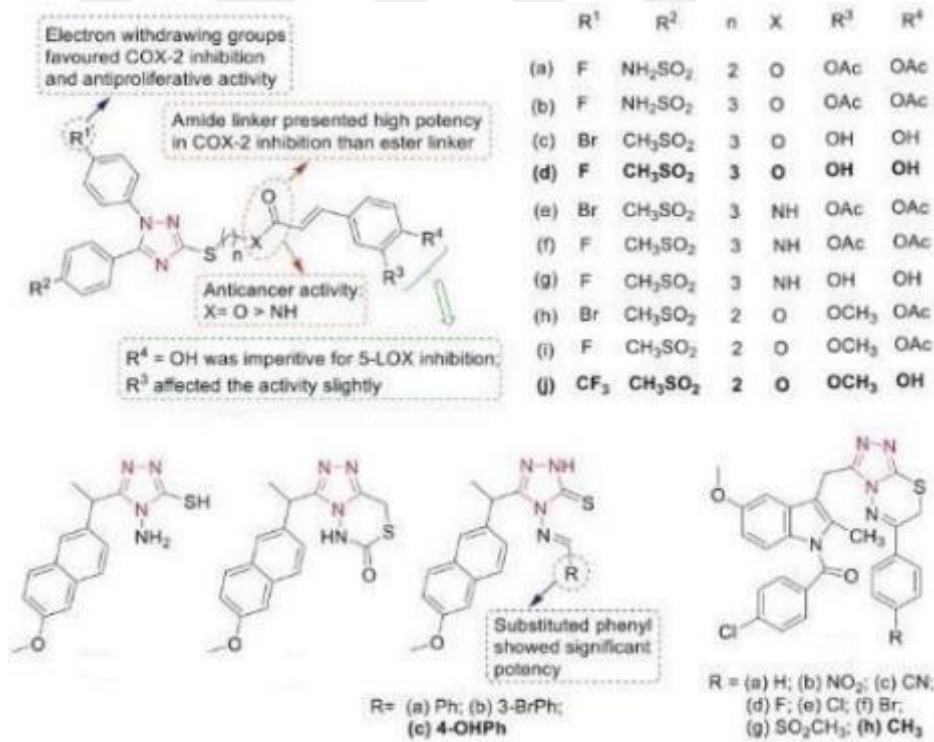
- Metiyonin aminopeptidaz tip II inhibitörleri

Hou ve diğerleri, 1,4-benzodioksan parçasını içeren 1,2,4-triazol türevlerini sentezlediler ve bunların metiyonin aminopeptidaz tip II (MetAP2) inhibitör aktivitesini bir enzim deneyinde değerlendirdiler. Test edilen bileşiklerin biyolojik çalışmasından, bileşiklerin çoğunun güçlü MetAP2 inhibitör etkisi gösterdiği ve bileşiğin HepG2

hücrelerinin ve MetAP2'nin büyümesini en etkili şekilde inhibe ettiği gözlemlendi (Hou vd., 2011).

- COX inhibitörleri

Cui ve diğerleri, kanser tedavisinde COX-2/5-LOX ikili inhibitörleri olarak diaril-1,2,4-triazol-kafeik asit hibritlerini araştırdı (Cai vd., 2016). Hibritlerin 78 antikanser SAR'ı (Şekil 37), üstün COX-2 inhibisyon aktivitelerine sahip amit türevlerinin, A549, Caco-2, PC-3 ve B16-F10 kanser hücre hatlarına karşı ester türevlerinden daha az etkili olduğunu (IC_{50} : 16.37–26.14 μ M) gösterdi. *N*-1 fenil halkasının (R_1) para pozisyonunda elektron çeken grupların tanıtılması antiproliferatif aktiviteyi iyileştirdi. En etkili bileşiğin (IC_{50} : 6,78–9,05 μ M) ayrıca *in vivo* tümör büyümesinde önemli bir inhibisyon gösterdi. Ön mekanizma çalışmaları, hibrit bileşiğin G2 fazında hücre döngüsünü durdurduğunu ve A549 hücrelerinde doz bağımlı bir şekilde apoptozu indüklediğini ortaya koydu (Cai vd., 2016).

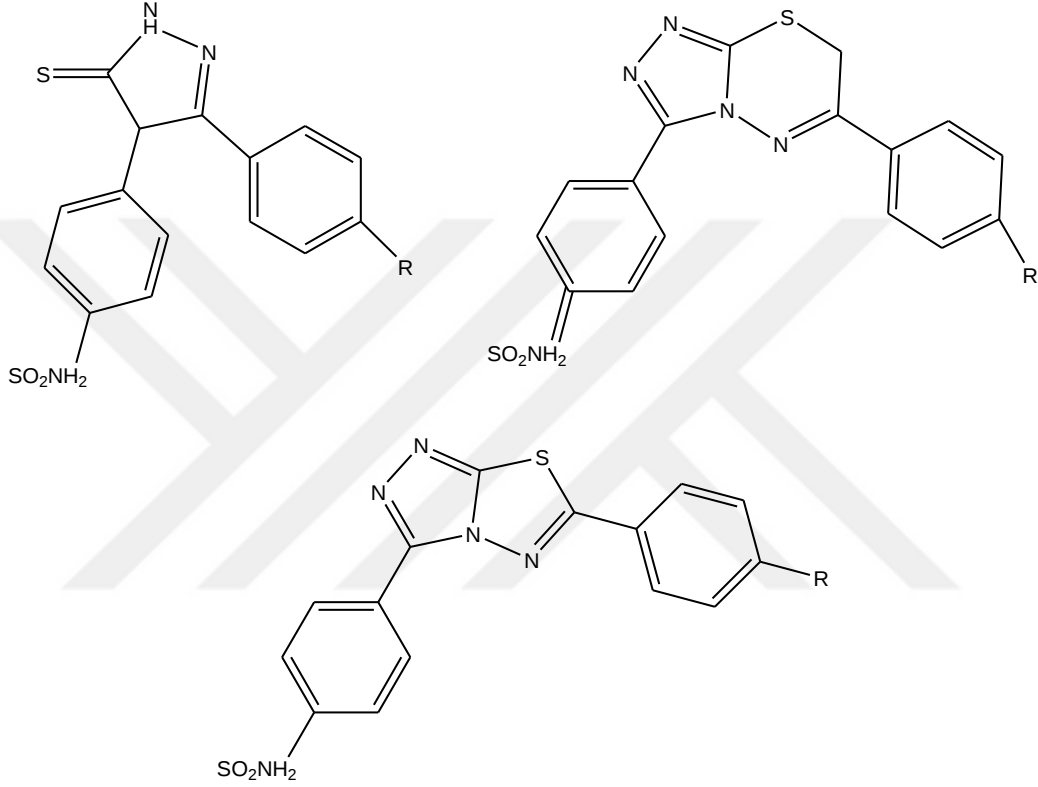


Şekil 37. COX-2 inhibitörleri olarak 1,2,4-Triazol türevleri

- Karbonik anhidraz inhibitörleri

SitaRam ve diğerleri, 1,2,4-triazol yapı iskeleleri 83 – 85 taşıyan bir dizi yeni benzen sülfonamit sentezlediler (Şekil 38) ve bunların hCAs I ve II (sitolik, yaygın izozimler) ve hCAs IX ve XII (transmembran, tümörle ilişkili izozimler) olmak üzere karbonik

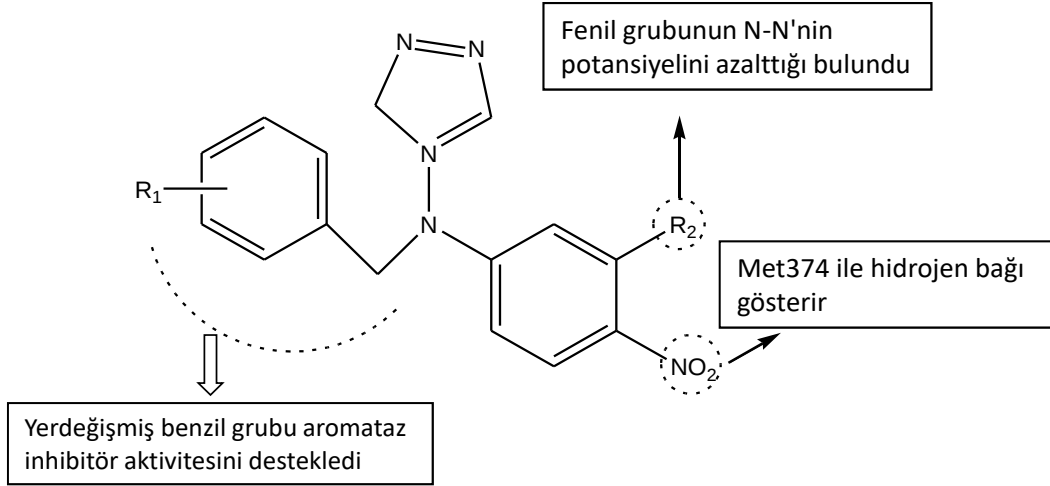
anhidrazların α sınıfının dört izomerine (CAs, EC 4.2.1.1) karşı inhibe edici aktivitelerini incelediler (Celik vd., 2014). Bileşikler 83d , 83fve 84f, sırasıyla 2,8-170 nM, 1,3-132 nM ve 3-89 nM aralığındaki K_i değerleriyle hCA I, II, IX veXII olmak üzere dört izozimin hepsine karşı mükemmel inhibitör potansiyeli gösterdi. Bu değerler standart ilaç olan asetazolamitden (K_i: 5,7-250 nM) bile daha iyiydi (Celik vd., 2014).



Şekil 38. Karbonik anhidraz inhibitörleri olarak 1,2,4-Triazol türevleri.

- Aromataz inhibitörleri

Song ve diğerleri, aromataz inhibitörleri olarak 4 -N -nitrofenil ikameli amino-4 H - 1,2,4-triazoltürevleri 86'yı (Şekil 39) sentezledi (Song vd., 2016). SAR çalışması, amin üzerinde ikameli benzil grubu içeren bileşiklerin aromataz inhibitör aktivitelerini iyileştirdiğini ortaya koydu. Bileşik 86g, 9,02 nM'lik bir IC₅₀ ile en aktif olanıydı (Song vd., 2016).



Şekil 39. Aromataz inhibitörleri olarak 1,2,4-Triazol türevleri

- Lizin-spesifik histon demetilaz 1 (LSD1/KDM1A) inhibitörleri

Wang ve arkadaşları, güçlü LSD1/KDM1A inhibitörleri olarak pirazolo [1,5- *a*]pirimidin türevlerini tasarladı ve sentezledi (S. Wang vd., 2017)

- Tankirazlar (TNKS'ler) inhibitörleri

Liscio ve diğerleri, tankirazlar (TNKS'ler) inhibitörleri olarak bir dizi 6,8-disubstitüetriazolo[4,3- *b*]piridazin tasarladı ve sentezledi (Liscio vd., 2014).

- Transkripsiyon düzenleyicileri ve gen düzenleyicileri

Transkripsiyonel ve epigenetik bir düzenleyici olan bromodomain içeren protein 4 (BRD4), histonlardaki asetillenmiş lizin kalıntılarını tanır ve kanser tedavisi için önemli bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Bir dizi 4,5-dihidro-1,2,4-triazolo-4,3- *f* -pteridin türevi, Bi ve arkadaşları tarafından BRD4 inhibitörleri olarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Bi vd., 2019). Bunların arasında en güçlü bileşik 91r, c-Myc'yi aşağı düzenleyerek apoptozu indükleyerek 1,53µM'lik bir IC50 ile MV4; 11'e (bifenotipik B miyelomonositik lösemi) karşı antiproliferatif aktivite göstermiştir.

- Tubulin modülatörleri

Tubulin ve mikrotübüller, mitoz ve hücre bölünmesinde temel rol oynayan kanser kemoterapisi için birincil moleküler hedeflerdir. Saez-Calvo ve diğerleri, 1,2,4-triazolo[1,5- *a*]pirimidinlerin A549 akciğer karsinomu hücrelerine karşı anti-mitotik etkisini bildirdiler (Sáez-Calvo vd., 2017).

➤ Antiproliferatifler

Wang ve arkadaşları bir dizi [1,2,4]triazolo[1,5- *a*]piridinilpiridin sentezledi ve bunların üç insan kanser hücre türüne karşı antikanser aktivitelerini inceledi (HCT-116, U-87 MG ve MCF-7) (X.-M. Wang vd., 2013).

Test edilen seriler arasında, bir bileşik (IC₅₀ : 0,84–1,82 μ M) ve diğer bir bileşik (IC₅₀ : 0,82–1,77 μ M) potansiyel aktivite gösterdi ve PI3K/AKT/mTOR yolunu inhibe edebildi. Bileşiğin, sarkom S-180 modelini taşıyan farelerde tümör büyümesi üzerinde *in vivo* inhibe edici etki gösterdi.

➤ Antikonvülzan ajanlar

Deng ve diğerleri, antikonvülsan ajanlar olarak çeşitli triazolo[1,5- *a*]pirimidin-5(4 *H*) sentezini bildirdiler (X.-Q. Deng vd., 2011). SAR çalışması, antikonvülsan aktivite üzerinde halojenin fenil halkasındaki konumunun önemini gösterdi.

➤ Antitüberküloz ajanları

İzoniazid (izonikotinik asit hidrazid), 50 yıldan uzun süredir tüberküloz (TB) tedavisinde kullanılan en etkili antimikotik ilaçtır. Ne yazık ki, izoniazidin yan etkisi ve ilaca dirençli tüberkülozun ortaya çıkması, tıbbi kimyagerleri yeni anti-TB ajanları tasarlamaya yöneltti. Yeni anti-TB ajanları keşfetmek amacıyla birkaç 1,2,4-triazol türevi sentezlendi (Krishna vd., 2014).

➤ Antiviral ajanlar

Goma'a ve arkadaşları, başlangıç materyali olarak etil 2-((5-amino-1 *H* -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetat ile birkaç 1,2,4-triazol türevi tasarladı ve sentezledi. Çalışılan bileşikler arasında, özellikle bir bileşiğin en etkili olduğu ve Vero African yeşil maymun böbrek hücreleri üzerinde yetiştirilen herpes simpleks virüsü-1'e (HSV-1) karşı 80 μ M dozda viral plakları %50 oranında azaltabildiği bulundu. Dahası, Bu bileşik, asiklovirden daha yüksek seçiciliğe sahipti (>200 μ M'ye karşı 80 μ M) (Goma'a vd., 2019). Yerleştirme çalışmaları, üretilen etkili bu bileşiğin, HSV-1 timidin kinazının aktif bölgesiyle esas olarak birçok hidrojen bağı yaparak etkileşime girdiğini ortaya koydu .

➤ Antiparaziter ajanlar

Bhatt ve diğerleri, yerleştirme ve *in vitro* çalışmalar yoluyla Plasmodium falciparum dihidrofolat redüktazın (P f DHFR) inhibisyonu için pirazol bağlı triazolo-pirimidin hibritleri 206'nın ve aktif hibritlerin (IC₅₀ : 0,034–0,09 μ g/mL) *in vitro* antimalaryal etkinliğini bildirdiler (Bhatt vd., 2016).

➤ Analjezik ve antiinflamatuvar ajanlar

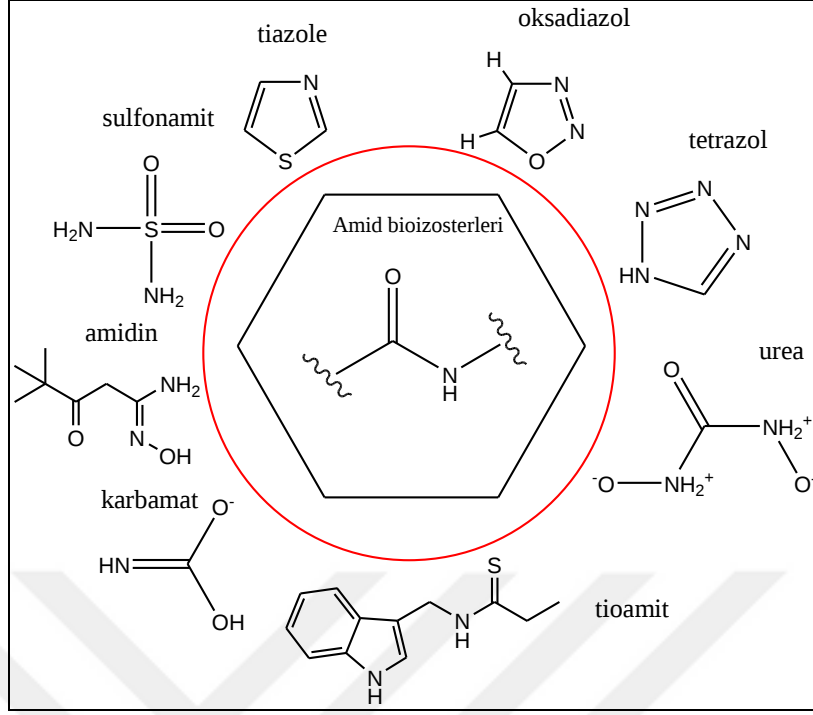
1,2,4-triazolün bir dizi hidrazon türevi, Khan ve arkadaşları tarafından in vitro ve in vivo olarak radikal temizleme ve anti-inflamatuvar aktiviteler açısından değerlendirildi (Khan vd., 2021). 20 mg/kg vücut ağırlığında 5 saatlik inflamasyondan sonra ödemin %64,44 inhibisyonu ve 0,92'lik bir potens ile en güçlü bileşiğin, referans ilaç olan indometasin (potans 1,00) ile benzerdi. Yerleştirme çalışması, bu bileşiğin COX'taki selektif bağlanma bölgesini yüksek afinite ve COX-1 ile COX-2 için sırasıyla -10,5 ve -11,2 kcal/mol'lük bağlanma serbest enerjisi ile işgal ettiğini ortaya koydu (Khan vd., 2021).

2.3.2. Amitlerin Biyolojik Önemi

Amit badğları, ikincil yapısı kısmen amitlerin hidrojen bağlama yeteneklerine bağlı olan proteinlerin tanımlayıcı bir moleküler özelliğini oluşturur (Grant, 1944). Biyokimyasal bağlamda amit bağları, bir proteinin ana zincirinde meydana geldiklerinde peptit bağları ve proteinin bir yan zincirinde meydana geldiklerinde izopeptit bağları olarak adlandırılır (Fonseca vd., 2014). Proteinler, saç veya örümcek ipeği gibi yapısal rollere sahip olabilir ve bununla birlikte neredeyse tüm enzimler proteindir.

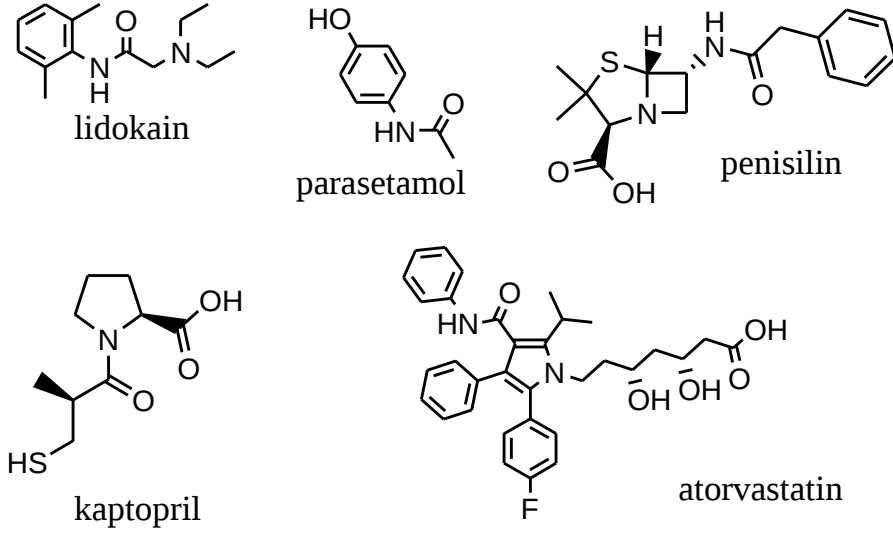
Dimetilformamit ($\text{HC(O)N(CH}_3\text{)}_2$) gibi düşük molekül ağırlıklı amitler yaygın çözücülerdir. Parasetamol, penisilin ve LSD dahil olmak üzere birçok ilaç amittir. Dahası, bitki *N* -alkilamitleri çok çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir (Fonseca vd., 2014) (Şekil 40).

Aminler ve karboksilik asitler arasındaki reaksiyon amitleri oluşturmak için biyolojik olarak önemlidir. Amino asitlerin (hem amin hem de karboksilik asit gruplarını içeren moleküller) bir polimerde bir araya gelerek proteinleri oluşturması bu reaksiyonla gerçekleşir (Montalbetti ve Falque, 2005).



Şekil 40. Amitlerin kullanım alanları (S. Kumari vd., 2020)

Proteinler, amino asit adı verilen daha küçük moleküllerin uzun zincirlerinden oluşan büyük biyolojik moleküllerdir. Amino asitler, bir amin fonksiyonel grubu (NH_2), bir karboksilik asit fonksiyonel grubu ($-\text{COOH}$) ve bir yan zincir (her bir amino aside özgü) içeren organik bileşiklerdir. Çoğu canlı, aynı 20 farklı amino asitten geliştirilen proteinlerden oluşurlar. Amino asitler, bir amino asidin karboksilik asit grubu diğer amino asidin amin grubuyla reaksiyona girdiğinde iki amino asit arasında oluşan kovalent bir bağ olan peptit bağı oluşumuyla bağlanır. Bağlı amino asitlerden oluşan bu zincire polipeptit denir. Proteinler en az bir uzun polipeptit zinciri içerir (Bandeekar, 1992; Montalbetti ve Falque, 2005).



Şekil 41. Bazı ilaçların oluşumunda görev alan amit bileşiklerinin gösterimi

Yaklaşık 711 ilacın etken maddesi içerisinde değişen miktarlarda amit bileşikleri bulunur (Knox vd., 2024). Birkaç bilindik örnek aşağıda Tablo 2’de verilmiştir.

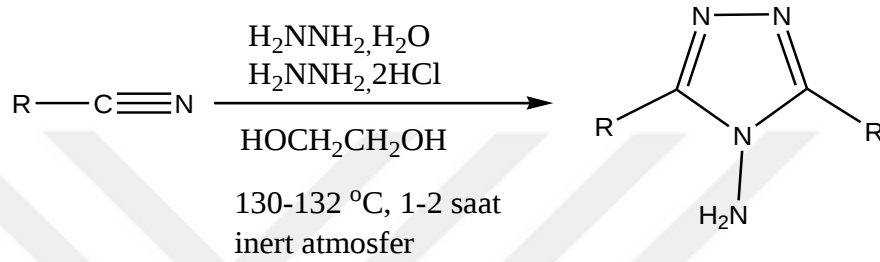
Tablo 2. Amit fonksiyonel grubu taşıyan bir kısım ilaçların listesi ve etkinlik alanları

İlaç Etken Maddesi	İlaç etken maddesinin kullanım alanı
<u>Lidokain</u> , <u>Bupivakain</u> Prilokain, Etidokain, Levobupivakain	Çok çeşitli yüzeysel ve invaziv işlemlerde kullanılan lokal ve/veya genel anestezi ilaçları
Oseltamivir	Grip profilaksisi ve tedavisinde kullanılan bir nöraminidaz inhibitörüdür.
Sildenafil	Sertleşme bozukluğunun tedavisinde kullanılan bir fosfodiesteraz inhibitörüdür.
Parasetamol: asetaminofen	Ağrıyı yönetmek için tek başına veya opioidlerle birlikte kullanılan, ateş düşürücü olarak kullanılan bir analjezik ilaç.
Aztreonam	Seçilmiş aztreonam duyarlı gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılan bir beta-laktam antibiyotik.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1. Başlangıç ve Sonuç Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

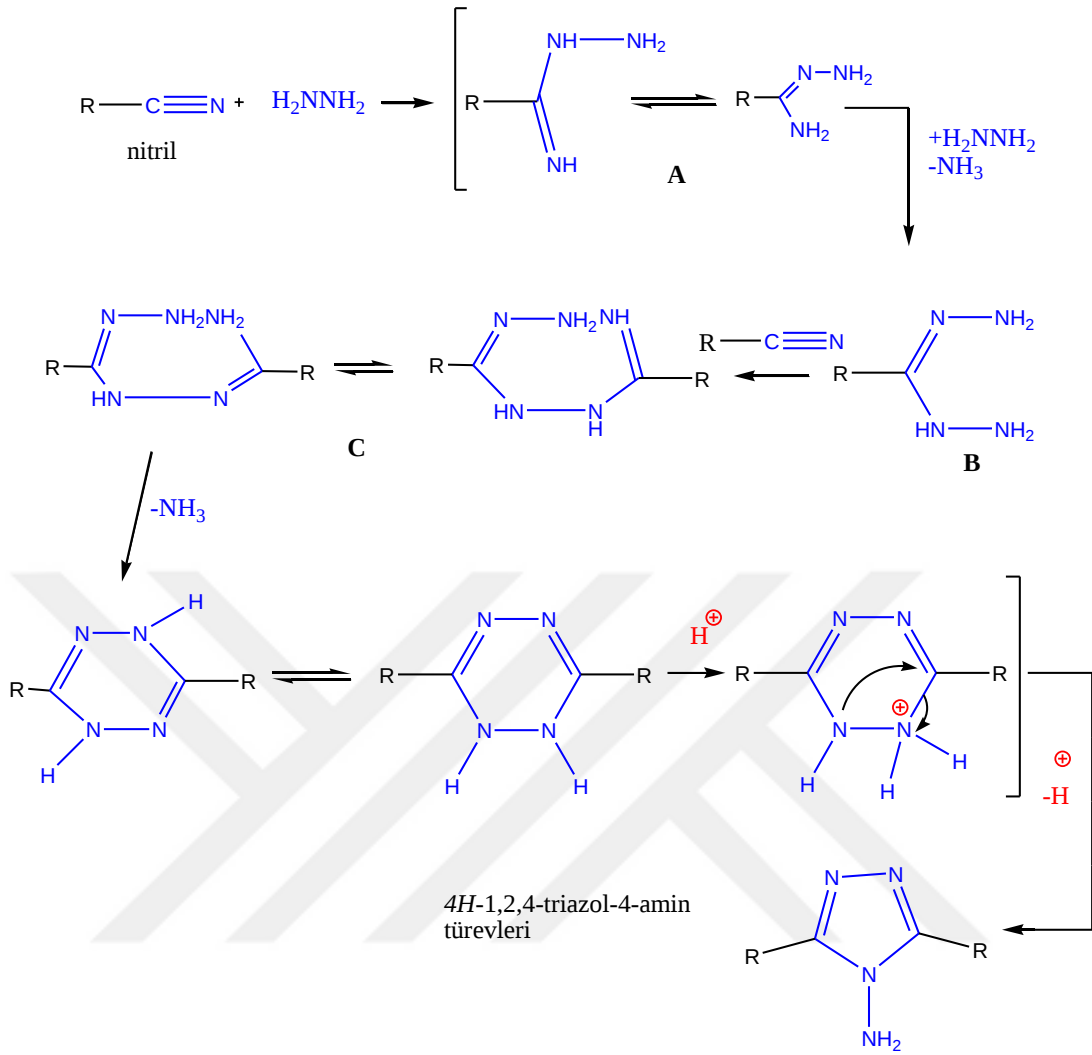
3.1.1. 4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol Bileşiklerinin Genel Sentezi



Şekil 42. 4-Amino-4*H*-1,2,4-Triazol bileşiklerinin (I-IV) genel sentez reaksiyonu

Çalışmamızda sentezlenmesi planlanan triazolilamino bileşiklerinin 4 adet 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiştir. Bu amaçla nitriller aşağıda ifade edilen yöntemle hidrazinler ile etkileştirilerek hedeflenen 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol türevleri hazırlanmıştır (Glotova vd., 2013; İkizler vd., 1996; Kaur vd., 2016).

Triazollerin sentezi için karşılık gelen nitril (2 mmol), hidrazin dihidroklorür (0,210 g, 2 mmol), hidrazin monohidrat (0,400 g, 8 mmol) ve etilen glikol (5 mL) karışımı inert atmosfer (N_2) altında yaklaşık $130-132^{\circ}C$ 'de 2 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutulur, 10 mL su ile seyreltilince çözerek ayrılan ürün süzülür. Kurutulan ürün EtOH- H_2O 'dan (1:1) kristallendirilerek saflaştırılır. Genel reaksiyon yukarıda (Şekil 42) ve reaksiyon için önerilen reaksiyon mekanizması (Şekil 43) aşağıda verilmiştir (Glotova vd., 2013).



Şekil 43. I-IV Bileşiklerinin sentez mekanizması

Reaksiyonun ilk aşamasında oluşan Amitrazon **A**, ikinci bir hidrazin molekülü ile reaksiyona girerek, bir karbohidrazonohidrazid olan **B**'yi oluşturur. **B**'nin ortamda bulunan bir başka karbonitril ile etkileşmesi **C**'yi verir. Meydana gelen **C** NH_3 kaybederek halkalaşır. Halkalaşma ürünü ise ortamdan proton alarak düzenlenir ve aminotriazol türevleri açığa çıkar (Bentiss vd., 1999).

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

İTK, reaksiyonların takibinde kullanılmıştır. İTK çalışmalarında, adsorban olarak 20x20 cm hazır silika jel plakları ve çözücü sistemi olarak da petrol eteri-etil asetat (3:1, 1:1) çözücü sistemi kullanılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan son ürün ve başlangıç maddelerine ait örnekler, etil alkolde çözülerek plağa uygulanmış ve İTK tankında sürüklenmiştir. Sürüklenme bitince 254 ve 366 nm dalga boyunda ultraviyole (UV) ışık altında lekeler tespit edilmiştir.

3.2.2. Erime Noktası (E.N.) Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir ucu kapalı kılcal borular kullanılarak erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir.

3.2.3. IR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, IRPrestige-21 Fourier Transform (FT) IR spektrometresinde alınmıştır.

3.2.4. NMR Spektrumlarının Alınması

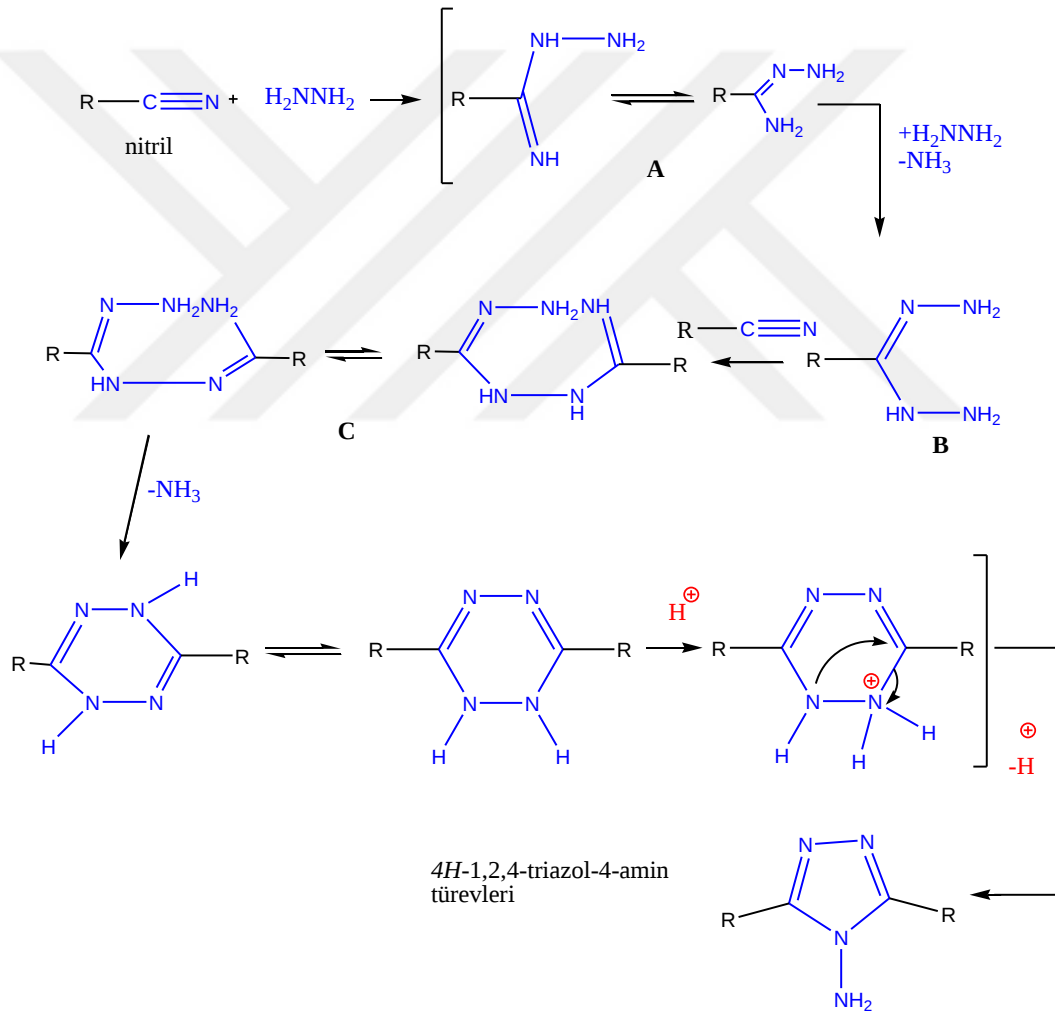
Elde edilen bileşiklerin 1H ve ^{13}C NMR spektrumları, DMSO- d_6 içinde çözelti haline getirildikten sonra NMR spektrometresinde alınmıştır.

4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Deneysel Çalışmalar

➤ Yöntem

Bu çalışmada ilk olarak sübstitüe amin türevleri (Tablo 3) aşağıda verilen mekanizmaya göre hazırlandı (Şekil 44).

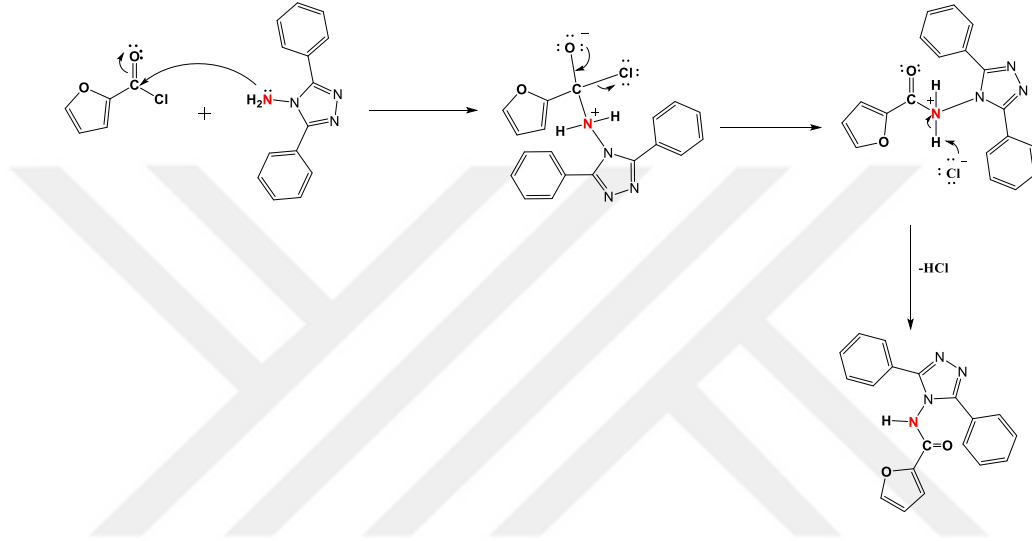


Şekil 44. 4H-1,2,4-triazol-4-amin türevleri sentez mekanizması

Daha sonra sentezi gerçekleştirilen sübstitüe amin bileşikleri açıl klorür türevi ile etkileştirilerek (Tablo 4'te verilen sübstitüe amitler hazırlanmıştır. Bunların sentezi için

literatürde bulunan yöntemlerden yararlanıldı (Cakmak vd., 2016; Çakmak, 2022; Mazik vd., 1999).

Amit bileşiklerinin sentezine ilişkin literatürde çok sayıda yöntem olmasına rağmen basit, kullanışlı ve uygulanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle aminlerle açıl klorürlerin etkileştirilmesi ile amit sentez yöntemi tercih edilmiştir. Amit bileşiklerinin sentezi, Şekil 45'te gösterilen mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir.



Şekil 45. Amit bileşiğinin sentez mekanizması

İlgili yöntemde, ilk basamakta elde edilen amin türevleri THF'de çözülerek hafif alkali ortamda 2-tiyofen karbonil klorür ile etkileştirilip, oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra süzüldü. İlk çökelek olan kuvarterner amonyum tuzu süzülerek ayrıldı. Geride kalan süzüntüye damla damla saf su ilave edilerek amit bileşiğinin çökmesi sağlandı.

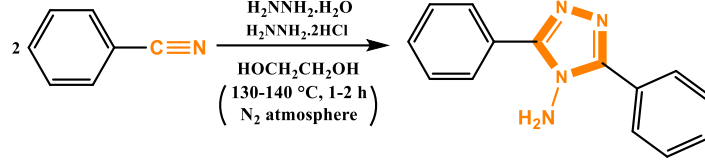
Sentezlenen sübstitüe amit bileşiklerinin yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı.

4.1.1. Amin Bileşiklerinin Sentezi (I-IV)

➤ 3,5-Difenil-4H-1,2,4-triazol-4-amin bileşiğinin hazırlanması

Etilen glikolde (50 mL) benzonitril (0,1 mol), hidrazin dihidroklorür (0,1 mol) ve hidrazin hidrat (0,3 mol) karışımı, 3-5 saat boyunca azot altında karıştırılarak 130-140 °C'de ısıtıldı. Soğutulduktan sonra, reaksiyon karışımı su (100 mL) ile seyreltildi. Böylece elde

edilen çökelti süzüldü, su ile yıkandı, kurutuldu ve etanolden yeniden kristalleştirildi (Şekil 46). Verim % 95, E.N.: 269 °C

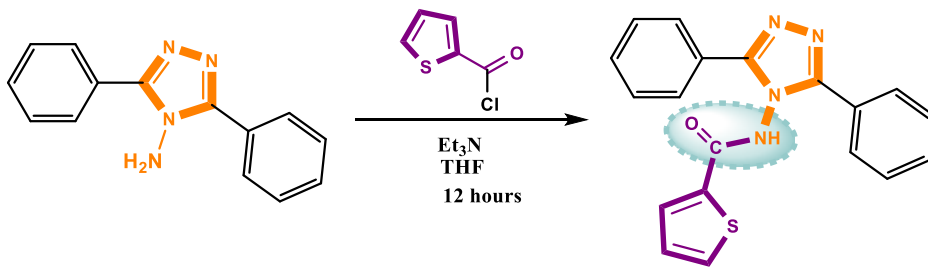


Şekil 46. 3,5-Difenil-4H-1,2,4-triazol-4-amin bileşiğinin sentez reaksiyonu

4.1.2. Amit Bileşiklerinin Sentezi (1-4)

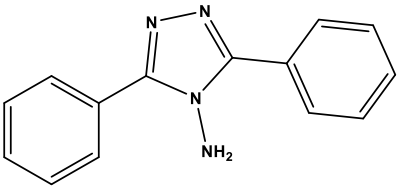
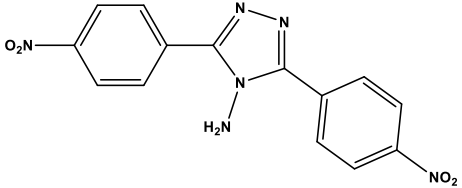
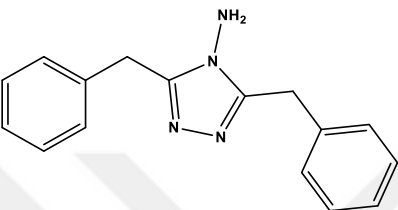
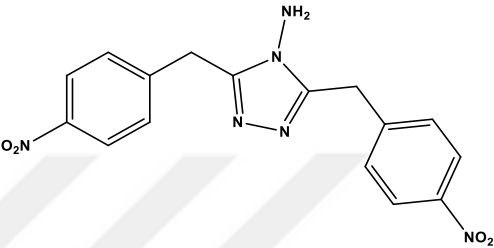
- N-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il) tiofen-2-karboksamit (1) bileşiğinin hazırlanması

Hazırlanan 3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-amin'in (I) 0,01 molü 10 mL THF içinde çözüldü ve 1,4 mL trimetilamin (Et_3N) damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında, 8 mL THF içinde 0.011 mol 2-tiyofen karbonil klorür çözeltisi reaksiyon karışımına yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Elde edilen katı süzüldü ve ard arda saf su (2 X 50 mL) ile yıkandı. Elde edilen final ürün süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden yeniden kristallendirildi (Şekil 45). Verim: %68, E.N: 158-161 °C' dir (Cakmak vd., 2016; Çakmak, 2022; Mazik vd., 1999) (Şekil 47).

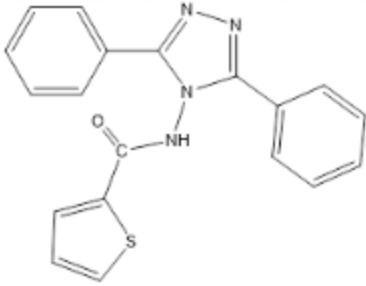
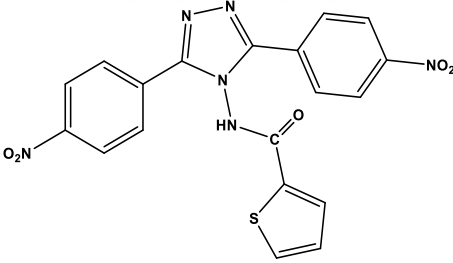
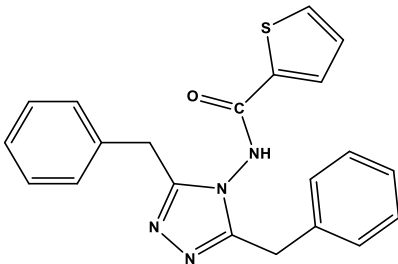
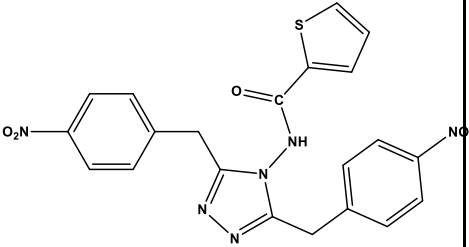


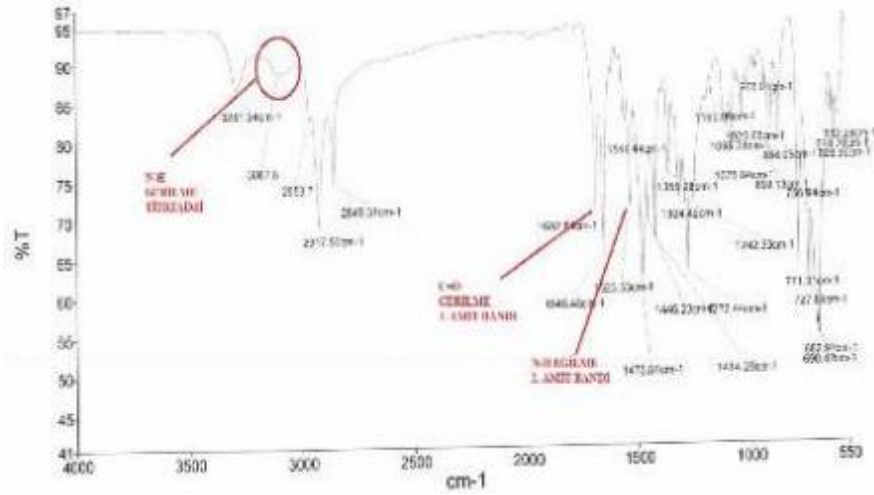
Şekil 47. N-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il) tiofen-2-karboksamit (1) bileşiğinin sentez reaksiyonu

Tablo 3. Sentezlenen amin bileşikleri (I-IV)

 I 3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-amin Erime Noktası=269-270 °C	 II 3,5-bis(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-amin Erime Noktası=229-230 °C
 III 3,5-dibenzil-4H-1,2,4-triazol-4-amin Erime Noktası=168 °C	 IV 3,5-bis(4-nitrobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-amin Erime Noktası=201,4 °C

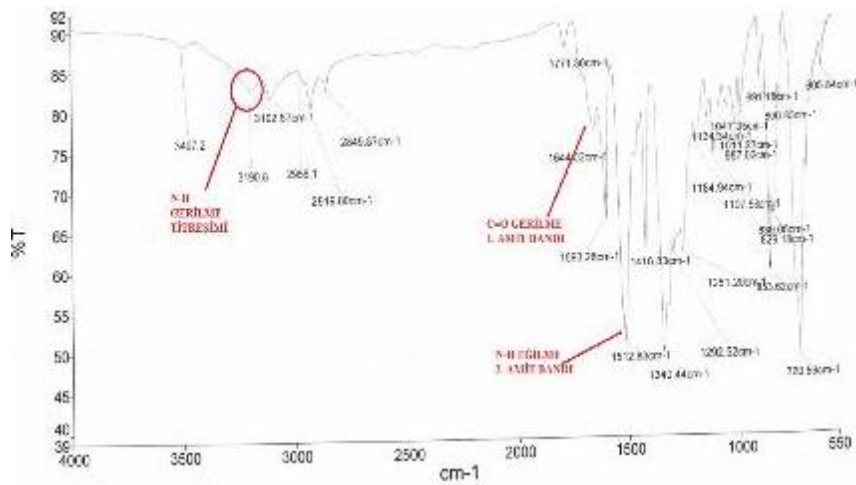
Tablo 4. Sentezlenen amit bileşikleri (1-4)

 1 N-(3,5-difenil-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiopen-2-karboksamit Verim= % 68 Erime Noktası=158-161 °C	 2 N-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiopen-2-karboksamit Verim= % 65 Erime Noktası= 145-148 °C
 3 N-(3,5-dibenzil-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiopen-2-karboksamit Verim= %71 Erime Noktası= 151-154 °C	 4 N-(3,5-bis(4-nitrobenzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiopen-2-karboksamit Verim= %63 Erime Noktası= 277-278 °C (boz.)

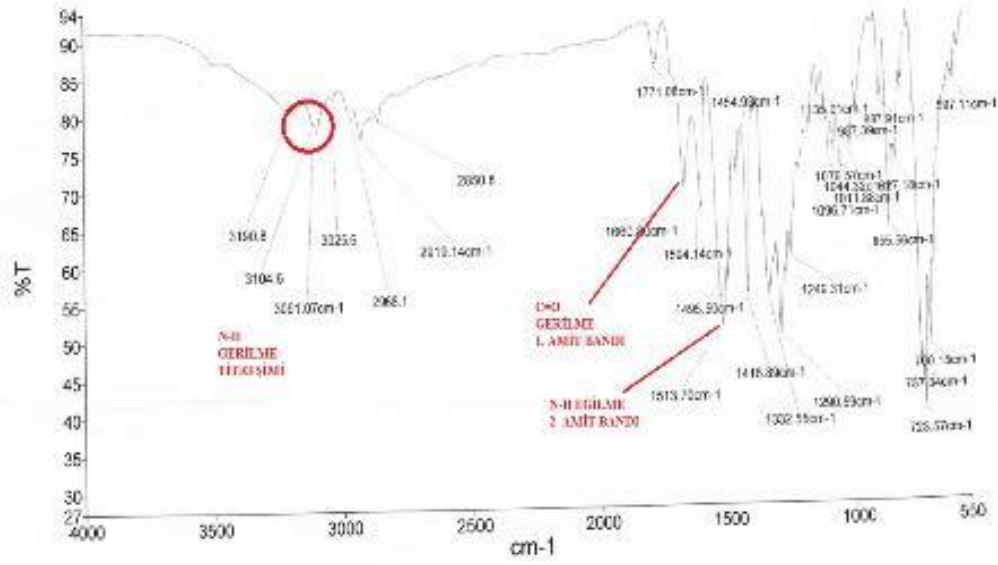


Şekil 48. Amit Bileşiği (1)'in IR spektrumu

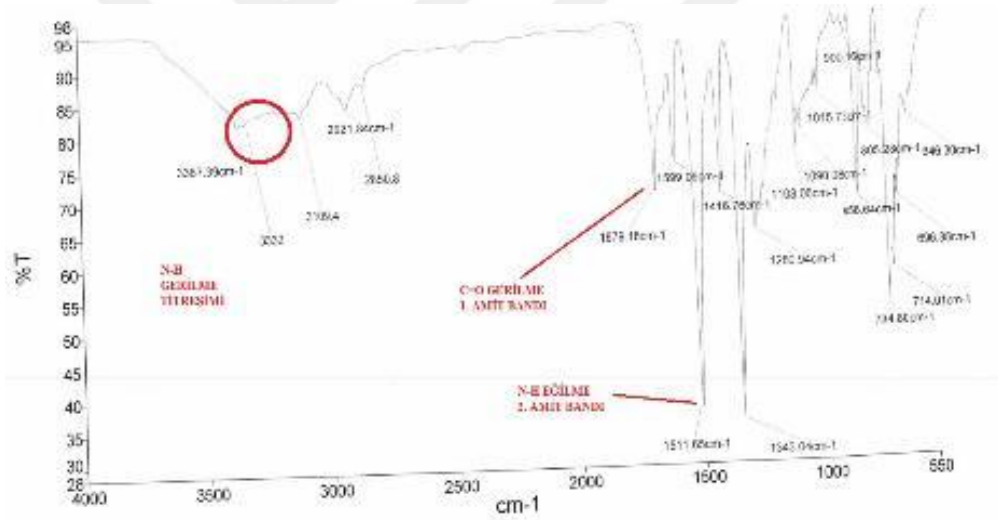
Amitler, IR spektrumlarında karakteristik iki önemli bant verirler. Bunlar N-H gerilme bandı ile karbonil gerilme bandıdır. Sekonder amitlerde, katı fazda alınan spektrumlarda N-H gerilme bantları $3460\text{--}3060\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenirken, karbonil gerilme titreşimleri ise, katı fazda $1715\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$ civarında gözlenmektedir (Erdik, 1998; Odabaşoğlu, 2002). 2-tiyofen karbonil klorür kullanılarak sentezlenen amit bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde benzer karakteristik absorpsiyonlar göstermektedir. Bu bileşiklerde 3190 cm^{-1} aralığındaki singlet N-H gerilme (Amit) titreşiminden, 1644 cm^{-1} aralığındaki pik ise amit karbonilinden (NH-C=O) (Amit I) ve 1512 cm^{-1} deki pik CONH gerilme titreşiminden ileri gelen Amite II bandına aittir. Bu IR bulguları, çalışmamızda arzu edilen amit işlevsel grubunun oluştuğunu teyit etmiştir (Şekil 49-51).



Şekil 49. Amit Bileşiği (2)'in IR spektrumu



Şekil 50. Amit Bileşiği (3)'in IR spektrumu



Şekil 51. Amit Bileşiği (4)'in IR spektrumu

Diğer bileşiklerin IR Spektrumları benzer olup bu bileşiklere ait karakteristik absorpsiyonlar Tablo 5'te verilmiştir.

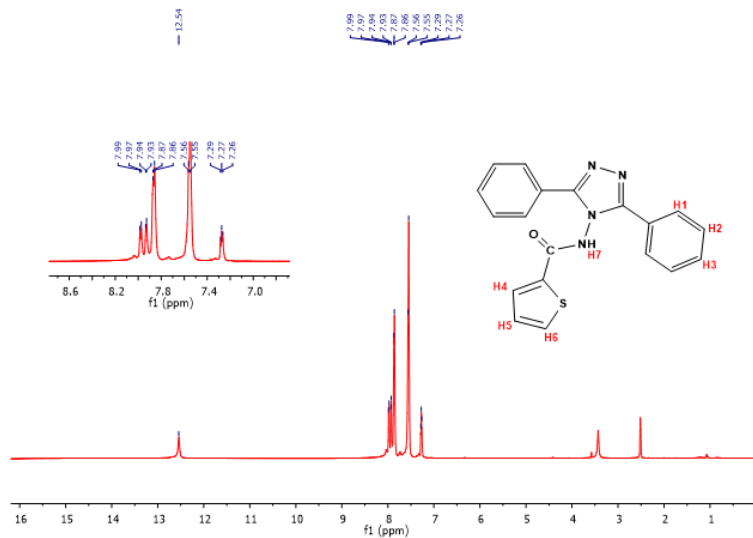
Tablo 5. Amitler (1-4)'in karakteristik IR absorpsiyonları

Temel Fonksiyonel Gruplar (cm ⁻¹)	Amit Bileşikleri (1-4)			
	1	2	3	4
ν N-H (Amite)	3190	3190	3191	3190
ν NH-C=O (Amite I)	1644	1644	1660	1679
ν CONH (Amite II)	1512	1512	1513	1511

4.1.3. Amit Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

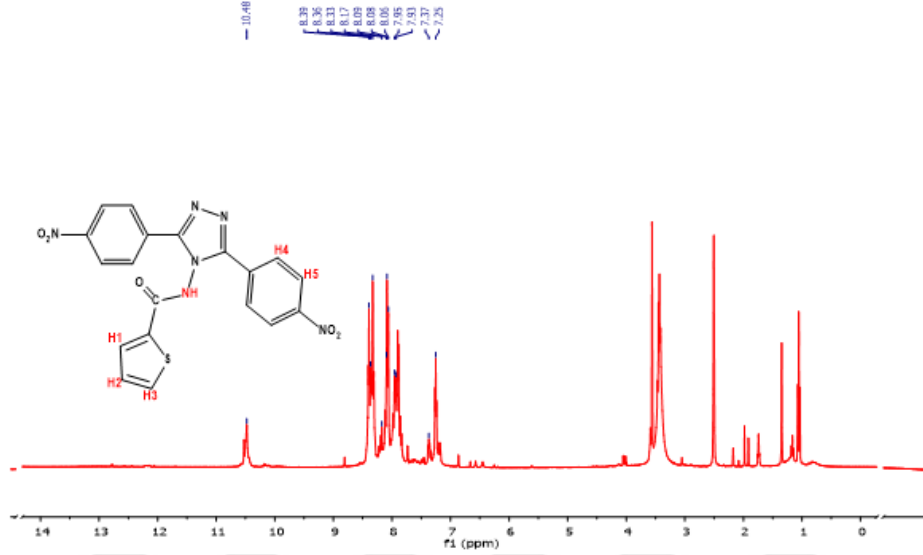
Bu çalışmada sentezlenen süstitüe amit bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları DMSO içerisinde kaydedilerek, bileşiklerin farklı kimyasal çevreye sahip protonlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi.

N-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (**1**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu DMSO içerisinde kaydedilmiştir ve bu bileşikte amit grubuna ait proton (-NH-) 12.54 ppm'de singlet olarak rezonansa gelirken diğer iki fenil halka protonları aromatik bölgede 7.97-7.55 ppm'de rezonansa gelmiştir. Bileşiğin tiyofen halkasına ait protonları ise 7.99-7.26 ppm aralığında gözlemlendi (Şekil 52).



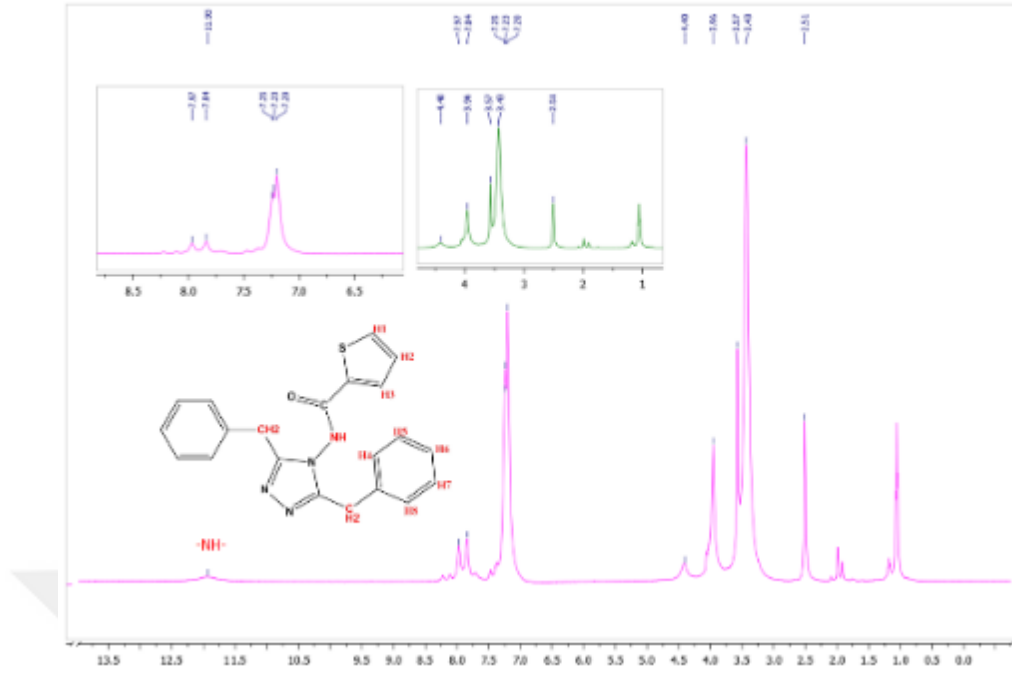
Şekil 52. *N*-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (**1**) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz).

N-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (**2**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amit grubuna ait proton (-NH-) 10.48 ppm’de singlet olarak gözlemlendi. Bileşiğin fenil halka protonları aromatik bölgede 8.39-8.03 ppm’de rezonansa gelirken tiyofen halkasına ait protonlar 8.06-7.25 ppm aralığında gözlemlendi (Şekil 53).



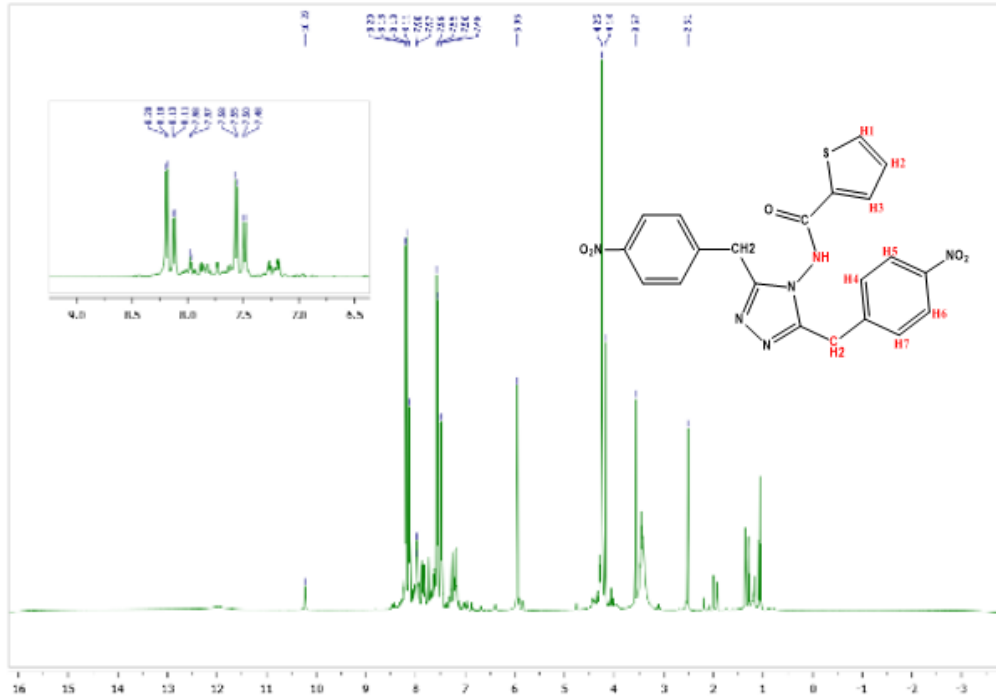
Şekil 53. *N*-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (**2**) bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 400 MHz).

Şekil 53’te gösterilen *N*-(3,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (**3**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda amit grubuna ait proton düşük alanda (-NH-) 11.93 ppm’de singlet olarak rezonansa gelirken fenil halka protonları aromatik bölgede 7.25-7,20 ppm’de gözlemlenmiştir. Bileşiğin tiyofen halkasına ait aromatik protonlar ise 7.97-7.84 ppm aralığında rezonansa gelirken, alifatik metilen protonları (CH_2) beklendiği gibi daha yukarı alanda 2.51ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.



Şekil 54. N-(3,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (3) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆ , 400 MHz).

Şekil 54'te *N*-(3,5-bis(4-nitrobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (4) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda amit grubuna ait proton düşük alanda (-NH-) 10.22 ppm'de singlet olarak rezonansa gelirken fenil halka protonları aromatik bölgede 7.98-7.48 ppm'de gözlemlenmiştir. Bileşiğin tiyöfen halkasına ait aromatik protonlar ise 8.20-8.11 ppm aralığında rezonansa gelmiştir. Bileğin alifatik metilen protonları (CH₂) beklendiği gibi daha yukarı alanda 2.51ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

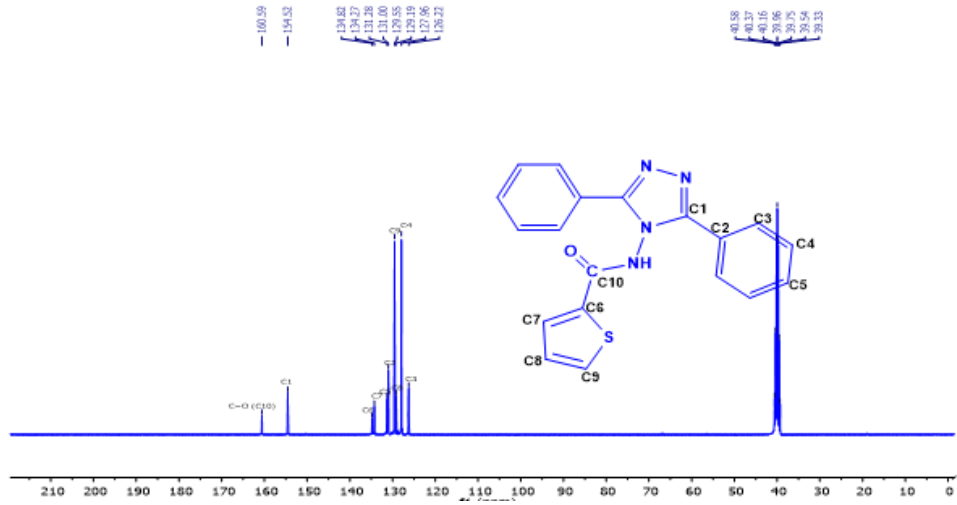


Şekil 55. *N*-(3,5-bis(4-nitrobenzyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (4) bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆ , 400 MHz).

4.1.4. Amit Bileşiklerin (1-4) ¹³C- NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

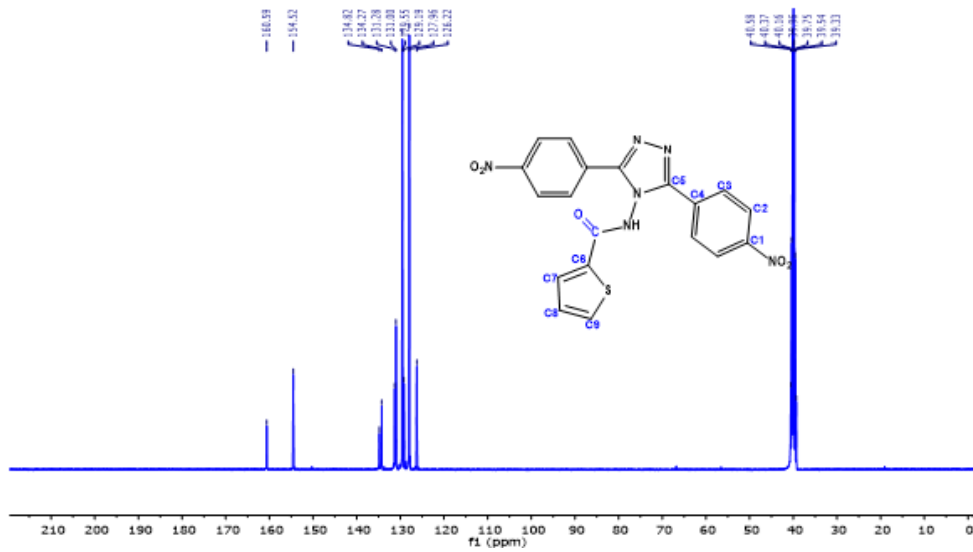
Bu çalışmada sentezlenen amit bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumları DMSO içerisinde kaydedilerek, bileşiklerin farklı kimyasal çevreye sahip karbonlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi.

N-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (1) bileşiğinin ¹³C- NMR spektrumunda 10 farklı kimyasal çevreye sahip karbon atomu bulunmaktadır. Amit karbonil grubuna ait karbon (-NH-C=O) 160.59 ppm de sinyal verirken, halka karbonları 154.42-126.22 ppm arasında rezonansa gelmiştir. 1 Nolu bileşiğin ¹³C- NMR spektrumları Şekil 56'da gösterilmektedir.



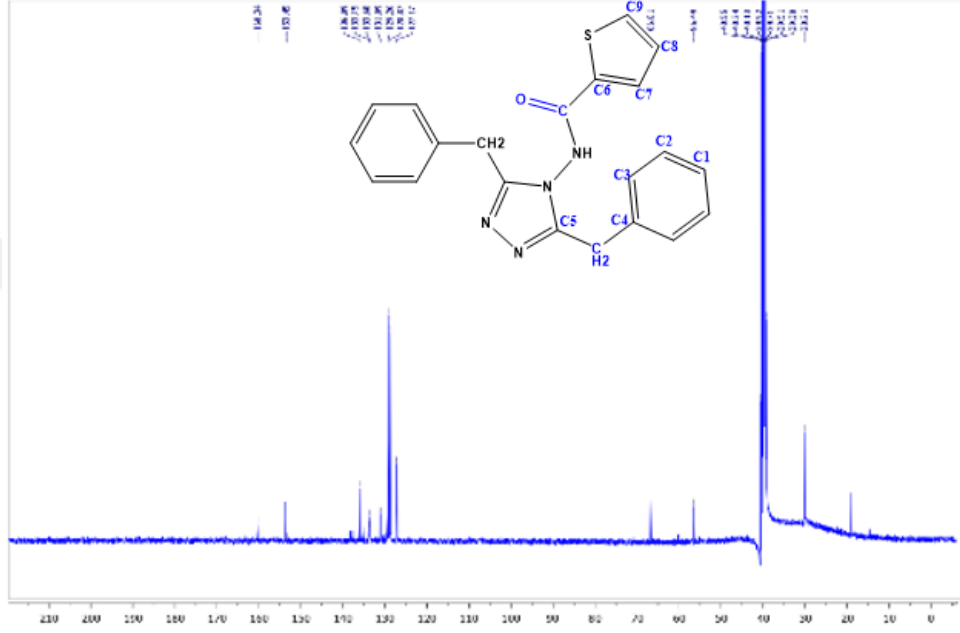
Şekil 56. *N*-(3,5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (1) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz).

N-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (2) ¹³C-NMR spektrumunda 10 farklı kimyasal çevreye sahip karbon atomu bulunmaktadır. Amit karbonil grubuna ait karbon (-NH-C=O) 160.58 ppm de sinyal verirken, halka karbonları 152.42-126.22 ppm arasında rezonansa gelmiştir. 2 Nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumları Şekil 57’de gösterilmektedir.



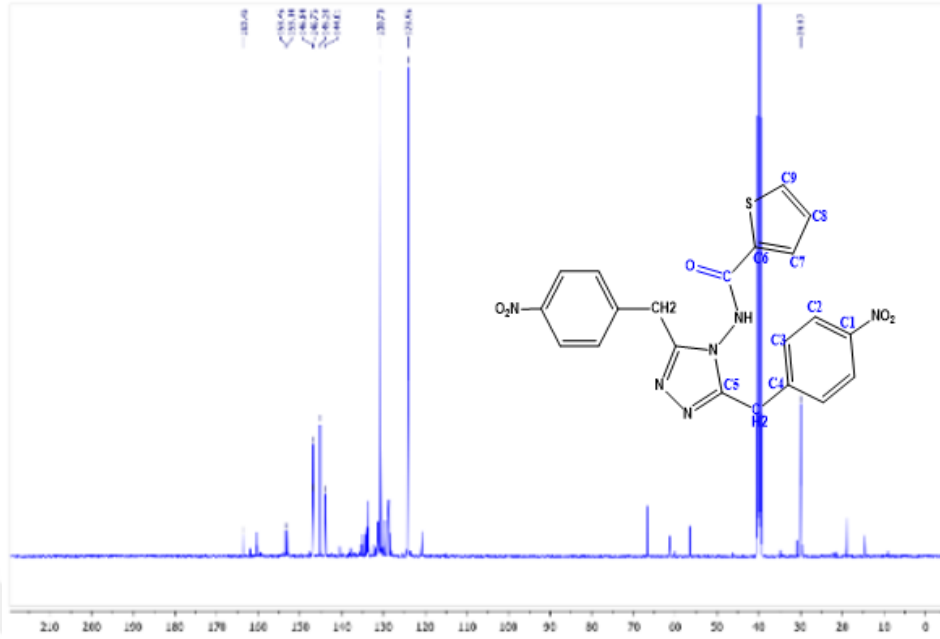
Şekil 57. *N*-(3,5-bis(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (2) bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz).

N-(3,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (**3**) bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumunda 11 farklı kimyas çevreye sahip karbon atomu bulunmaktadır. Amit karbonil grubuna ait karbon ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$) 160.34 ppm de sinyal verirken, halka karbonları 153.44-127.17 ppm arasında rezonansa gelmiştir. Bileşiğin alifatik karbonları yukarı alanda 30.21 ppm’de gelmiştir. **3** nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumları Şekil 58’de gösterilmektedir.



Şekil 58. *N*-(3,5-dibenzil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (**3**) bileşiğinin ^{13}C - NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 400 MHz).

Şekil 58’de verilmiş olan *N*-(3,5-bis(4-nitrobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiöfen-2-karboksamit (**4**) bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumunda 11 farklı çevreye sahip karbon atomu bulunmaktadır. Amit karbonil grubuna ait karbon ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$) 163.46 ppm de sinyal verirken, halka karbonları 153.46-123.96 ppm arasında rezonansa gelmiştir. Bileşiğin alifatik karbonları yukarı alanda 29.97 ppm’de gelmiştir.



Şekil 59. N-(3,5-bis(4-nitrobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-4-il)tiyofen-2-karboksamit (4) bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 400 MHz).

4.1.5. X-Işını Kırınımı Analizi

I ve II'nin atom numaralandırma şemalarıyla moleküler yapıları Şekil 60'ta gösterilmiştir. Kristalografik analizler, bileşik II'nin monoklinik kristal sistemine sahip olduğunu, bileşik I'in ise ortorombik kristal sistemine sahip olduğunu göstermektedir. I molekülleri N-H $\cdots$ N hidrojen bağlarıyla bağlanır (Tablo 6, 7). I'de, N3 atomu moleküldeki N1 atomuna (x-1/2, y, 1/2-z)'de hidrojen bağı vericisi olarak hareket eder, böylece [100] yönüne paralel uzanan kenar kaynaşmış R22(5) halkası oluşturur.

Tablo 6. I ve II için kristal verileri ve yapı iyileştirme parametreleri

Crystal data	I	II
Empirical formula	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$
Formula weight	236.28	346.40
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic
Space group	Pnma	$\text{P2}_1/\text{n}$
a (Å)	11.249 (3)	12.916 (3)
b (Å)	26.229 (7)	18.101 (4)
c (Å)	3.8964 (10)	14.918 (4)
α (°)	90.00	90.00
β (°)	90.00	90.853 (9)
γ (°)	90.00	90.00

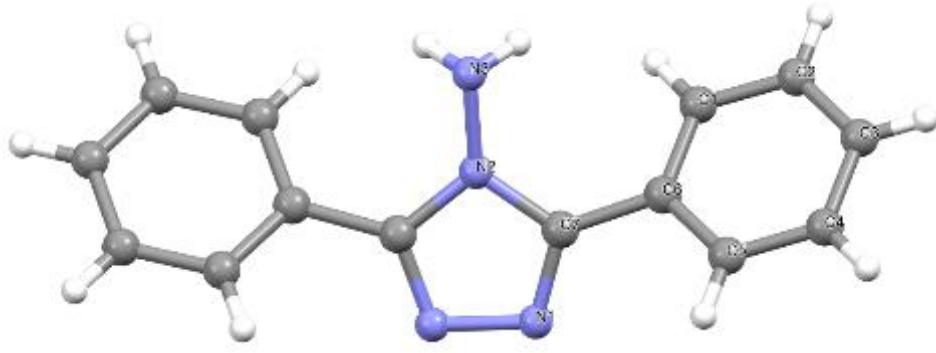
Tablo 6'nın devamı

Crystal data	I	II
$V (\text{\AA}^3)$	1149.6 (5)	3487.4 (14)
Z	4	8
$D_c (\text{g cm}^{-3})$	1.365	1.320
$\mu (\text{mm}^{-1})$	0.09	0.20
θ range ($^\circ$)	3.1-26.4	2.3-23.7
Measured refls.	16594	76725
Independent refls.	1211	8557
R_{int}	0.058	0.051
S	1.07	1.04
$R1/wR2$	0.051/0.132	0.065/0.176
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}} (\text{e}\text{\AA}^{-3})$	0.28/-0.36	0.48/-0.53
CCDC	2342469	2342471

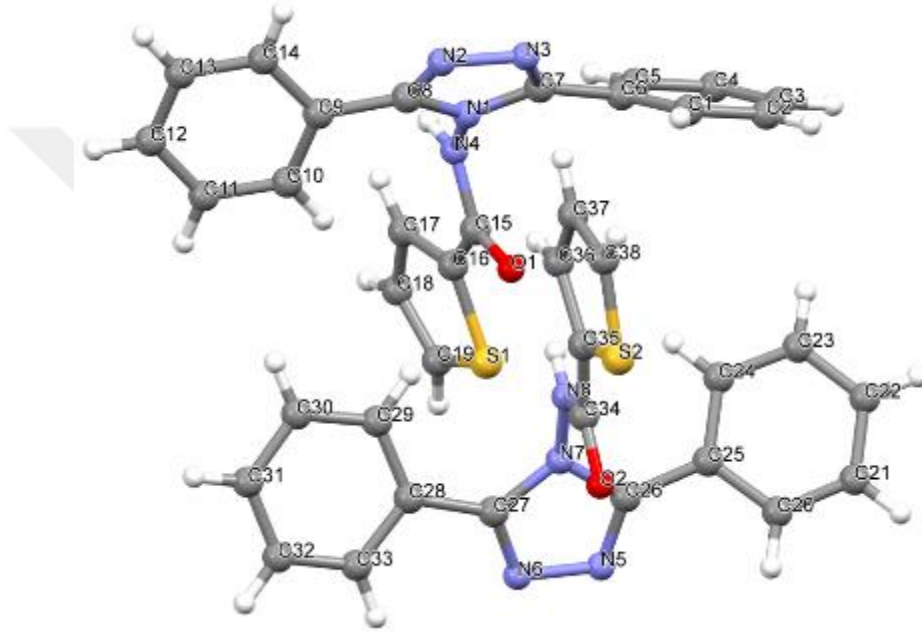
Tablo 7. I ve II için hidrojen bağı parametreleri ($\text{\AA}$, $^\circ$)

D-H $\cdots$ A	D-H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D-H $\cdots$ A
I				
N3—H3A $\cdots$ N1 ⁱⁱ	0.86 (1)	2.58 (2)	3.246 (3)	135
II				
N4—H4A $\cdots$ N5 ⁱ	0.81 (2)	2.01 (2)	2.772 (3)	156
N4—H4A $\cdots$ N6 ⁱ	0.81 (2)	2.60 (2)	3.179 (3)	130
N8—H8 $\cdots$ O1	0.81 (2)	1.97 (2)	2.748 (3)	160

Simetri kodları: (ii) I için $x-1/2, y, -z+1/2$; (i) II için $-x+1/2, y+1/2, -z+1/2$



(I)



(II)

Şekil 60. I ve II'nin atom numaralandırma şemalarını gösteren moleküler yapıları

4.2. Antimikrobiyal Aktivite

4.2.1. Sentezlenen Amin (I-IV) ve Amit(1-4) Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktivite Taraması

Antimikrobiyal aktivite taraması çalışmasında toplam sekiz tane patojen mikroorganizma kullanıldı. Gram-pozitif bakterilerden *Bacillus subtilis* ATCC 6623, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve funguslardan *Candida albicans* ATCC 10231 ve

Aspergillus niger ATCC 16404 antimikrobiyal aktivite çalışmasında kullanıldı. Tüm test tip türleri ATCC (Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu) kültür koleksiyonundan elde edildi.

Sentezlenen dört amin (I-IV) ve dört amit (1-4) bileşiğinin üç Gram-pozitif (*Bacillus subtilis* ATCC 6623, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), üç Gram-negatif (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70060, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) ve iki fungusa (*Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404) karşı antimikrobiyal aktivite gösterip göstermediği incelendi. Bileşikler, dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözündürüldü ve seri olarak seyreltilti. Minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC) (Schwalbe vd., 2007), 96 oyuklu mikropalakalarda gerçekleştirilen broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi (Standarts, 2007; Wiegand vd., 2008). Bakteriyel kültürler nütrient sıvı besiyerinde 37 °C’de 24 saat inkübe edilirken funguslar, 28 °C’de 36-48 saat inkübe edildi. Bakteri ve mantar kültürleri ile hazırlanan süspansiyonların bulanıklığı 0.5 McFarland'a ayarlandı. Kontrol kuyuları olarak DMSO, saf mikroorganizmalar ve nütrient broth kullanıldı. Stok konsantrasyonu 8192 µg/ml olarak ayarlandı. Kuyucuklara her mikroorganizmanın 100 µL süspansiyonu ve test edilen bileşiğin 100 µL süspansiyonu eklendi. Mikroorganizma üremesi olmayan mikropalaka, µg/mL olarak belirtilen MİK’yi temsil edecek şekilde kaydedildi. Antibakteriyel aktivite için referans standart olarak Amoksisilin ve Tetrasiklin kullanılırken, antifungal aktivite için referans standart olarak Ketokonazol kullanıldı, MİK değeri Tablo x 'de gösterildi. MİK değeri görünür büyümeyi engelleyen örneklerin en düşük konsantrasyonu olarak saptandı.

4.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sentezlenen amin (I-IV) ve amit (1-4) bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) yöntemine göre yapıldı. Değerlendirmelerde amoksisilin, tetrasiklin ve ketokonazol standart olarak kullanıldı ve her bileşik ve standart için elde edilen sonuçlar Tablo 6'da sunuldu. Tablo 6’de görüleceği gibi amin bileşiklerinden I, II, III ve IV numaralı bileşiklerin amit bileşikleriyle kıyaslandığında Gram- pozitif bakteri (*B. subtilis*, *S. aureus* ve *E. faecalis*) türlerine karşı antimikrobiyal aktivite göstermediği görüldü. Ancak, Gram- pozitif bakterilerden *E. faecalis* bakterisine karşı amit 1 bileşiği tüm amit bileşikleriyle arasında, 64 µg/mL’lik MİK değeri ile en iyi aktiviteyi gösterdiği hatta Tetrasiklin standardına eşit aktivite sergilediği görüldü.

Diğer taraftan, Gram- negatif bakterilerden *P. aeruginosa* türüne karşı amin bileşiklerinden **II** ve **IV** numaralı bileşikler ile amit bileşiklerinden 4 numaralı bileşik hiç aktivite göstermezken amit 1 bileşiği en yüksek aktiviteyi gösterdi. Bu bileşiklerden amin I ve amit 1 ise *A. niger* Gram- negatif bakterileri türüne karşı tüm bileşikler içinde en iyi aktiviteyi gösterdi. Test edilen bileşikler arasında özellikle amit 1 bileşiği Gram- pozitif bakterilerden *S. aureus* 'a karşı 32 µg/mL'lik MİK değeri ile en yüksek aktiviteyi gösterdi. Ayrıca, amit 1 bileşiği 128 µg/mL'lik MİK değeri ile *A. niger* ve *C. albicans* funguslarına karşı nisbeten en iyi aktiviteyi gösterdi. Sonuç olarak, test edilen bileşiklerden amit 1 bileşiği çalışmada kullanılan Gram- pozitif, Gram- negatif bakteriler ve funguslara karşı en iyi aktiviteyi gösterirken, sübstitüe amin bileşikleri (**II** ve **IV**) ve sübstitüe amit bileşikleri (2 ve 4) numaralı bileşiklerin aktivitelerinin önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlendi. Bunun başlıca nedeni, yapılarında fenil halkaları üzerinde bulunan elektron çekici bir grup olan nitro (NO₂) gruplarının varlığıyla açıklanabilir.

Yapılan literatür araştırmaları, yapısında OCH₃, CH₃ gibi elektron verici grup taşıyan bileşiklerin yapısında NO₂ gibi elektron çekici grup taşıyan bileşiklerden daha iyi aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur (Al-Mudhafar vd., 2022; C. R. Prakash ve Raja, 2013; Sumrra vd., 2021). Bu durum, yapı- aktivite ilişkisinin antimikrobiyal aktivite üzerine olan etkisini ve molekülde bulunan sübstitüenlerin doğası ile doğrudan ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Bu antimikrobiyal sonuçlara dayanarak, test edilen bileşiklerden özellikle amit 1 bileşiğinin *in vivo* biyokimyasal testlerinin yapılmasıyla ilaç endüstrisi gibi yararlı uygulama alanlarının araştırılabileceği sonucuna varılabilir.

Tablo 8. Bileşiklerin ve standart olarak kullanılan ilaçların minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK Değerleri)

Amin ve Amit Bileşikleri	MİK (µg/mL)							
	Gram-pozitif			Gram-negatif			Fungus	
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
Amin (I)	-	-	-	1024	512	512	1024	-
Amit (1)	128	32	64	128	128	64	128	128
Amin (II)	-	-	-	1024	1024	-	-	-
Amit (2)	512	256	256	128	512	1024	-	-
Amin (III)	-	-	-	1024	1024	1024	-	-
Amit (3)	1024	512	1024	512	128	512	-	-
Amin (IV)	-	-	-	1024	1024	-	-	-
Amit (4)	512	-	-	512	256	-	-	-
Amoksisilin	>1024	>1024	>1024	>1024	>1024	>1024	-	-
Tetrasiklin	4	64	64	64	64	64	-	-
Ketokonazol	-	-	-	-	-	-	1	2

5. KAYNAKLAR

- Aggarwal, R., & Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 205, 112652. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
- Aggarwal, R., & Sumran, G. (2020). An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem*, 205, 112652. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112652
- Al-Mudhafar, M. M. J., Omar, T. N., & Abdulhadi, S. L. (2022). Bis-Schiff bases of isatin derivatives synthesis, and their biological activities: a review. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1), 23-48.
- Arrieta, C., David, É., Dolez, P., & Vu-Khanh, T. (2011). Hydrolytic and photochemical aging studies of a Kevlar®-PBI blend. *Polymer degradation and stability*, 96(8), 1411-1419.
- Bandekar, J. (1992). Amide modes and protein conformation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1120(2), 123-143.
- Barger, G., & Dale, H. H. (1910). Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *The Journal of physiology*, 41(1-2), 19.
- Barstow, L. E., & Hruby, V. J. (1971). Simple method for the synthesis of amides. *The Journal of organic chemistry*, 36(9), 1305-1306.
- Batran, R. Z., Dawood, D. H., El-Seginy, S. A., Ali, M. M., Maher, T. J., Gugnani, K. S., & Rondon-Ortiz, A. N. (2017). New coumarin derivatives as anti-breast and anti-cervical cancer agents targeting VEGFR-2 and p38 α MAPK. *Archiv der Pharmazie*, 350(9), 1700064.
- Baumann, E. (1883). Schotten–Baumann reaction. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17(2), 2544-2547.
- Bayram, K., Kiskan, B., & Yagci, Y. (2021). Synthesis of thioamide containing polybenzoxazines by the Willgerodt–Kindler reaction. *Polymer Chemistry*, 12(4), 534-544.
- Belghiti, M., Benhiba, F., Benzbiria, N., Lai, C.-H., Echihi, S., Salah, M., . . . Abbiche, K. (2022). Performance of triazole derivatives as potential corrosion in-hibitors for mild steel in a strong phosphoric acid medium: Combining experimental and computational (DFT, MDs & QSAR) approaches. *Journal of Molecular Structure*, 1256, 132515.
- Belghiti, M., El Oudadi, Y., Echihi, S., Elmelouky, A., Outada, H., Karzazi, Y., . . . Dafali, A. (2020). Anticorrosive properties of two 3, 5-disubstituted-4-amino-1, 2, 4-triazole derivatives on copper in hydrochloric acid environment: Ac impedance,

- thermodynamic and computational investigations, *Surfaces and Interfaces* 21 (2020) 100692. In.
- Belghiti, M., Karzazi, Y., Dafali, A., Obot, I., Ebenso, E.-E., Emran, K., . . . Bentiss, F. (2016). Anti-corrosive properties of 4-amino-3, 5-bis (disubstituted)-1, 2, 4-triazole derivatives on mild steel corrosion in 2 M H₃PO₄ solution: Experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Liquids*, 216, 874-886.
- Bentiss, F., Lagrene, M., Traisnel, M., & Hornez, J. (1999). The corrosion inhibition of mild steel in acidic media by a new triazole derivative. *Corrosion science*, 41(4), 789-803.
- Bernier, D., Wefelscheid, U. K., & Woodward, S. (2009). Properties, preparation and synthetic uses of amine N-oxides. An update. *Organic Preparations and Procedures International*, 41(3), 173-210.
- Bhatt, J. D., Chudasama, C. J., & Patel, K. D. (2016). Microwave Assisted Synthesis of Pyrimidines in Ionic Liquid and Their Potency as Non-Classical Malarial Antifolates. *Archiv der Pharmazie*, 349(10), 791-800.
- Bi, X., Li, J., Li, J., Shi, W., Dai, Y., Li, Q., . . . Jiang, C. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel 4, 5-dihydro-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-f] pteridine derivatives as potential BRD4 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(13), 2813-2821.
- Blaschko, H., Bloom, F., Coupland, R., von Euler, U., Furchgott, R., Haefely, W., . . . Kosterlitz, H. (1972). Classification of sympathomimetic amines. *Catecholamines*, 336-362.
- Blatt, A. H. (1933). The Beckmann Rearrangement. *Chemical reviews*, 12(2), 215-260.
- Block, E., & Smith, P. (2020). Amine. *Encyclopedia Britannica*. In.
- Brace, N. O. (1993). Amides as nucleophiles: reaction of alkyl halides with amides or with amides and water. A new look at an old reaction. *The Journal of organic chemistry*, 58(7), 1804-1811.
- Bradbury, A. F., & Smyth, D. G. (1991). Peptide amidation. *Trends in biochemical sciences*, 16, 112-115.
- Cai, H., Huang, X., Xu, S., Shen, H., Zhang, P., Huang, Y., . . . Wu, X. (2016). Discovery of novel hybrids of diaryl-1, 2, 4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 89-103.
- Cakmak, S., Kutuk, H., Odabasoglu, M., Yakan, H., & Buyukgungor, O. (2016). Spectroscopic properties and preparation of some 2, 3-dimethoxybenzamide derivatives. *Letters in Organic Chemistry*, 13(3), 181-194.
- Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. *Biochemical pharmacology*, 133, 86-96.

- Celik, G., Khloya, P., Vullo, D., Supuran, C. T., & Sharma, P. K. (2014). Benzenesulfonamide bearing 1, 2, 4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(6), 1873-1882.
- Chandgude, A. L., & Dömling, A. (2017). N-hydroxyimide Ugi reaction toward α -hydrazino amides. *Organic letters*, 19(5), 1228-1231.
- Chatzi, E., & Koenig, J. (1987). Morphology and structure of Kevlar fibers: a review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 26(3-4), 229-270.
- Chen, Z., Jiang, Y., Xu, C., Sun, X., Ma, C., Xia, Z., & Zhao, H. (2022). Oleanane-type triterpene conjugates with 1 H-1, 2, 3-triazole possessing of fungicidal activity. *Molecules*, 27(15), 4928.
- Cox, J. R., Woodcock, S., Hillier, I. H., & Vincent, M. A. (1990). Tautomerism of 1, 2, 3- and 1, 2, 4-triazole in the gas phase and in aqueous solution: a combined ab initio quantum mechanics and free energy perturbation study. *Journal of Physical Chemistry*, 94(14), 5499-5501.
- Çakmak, Ş. (2022). Novel diamide derivatives: Synthesis, characterization, urease inhibition, antioxidant, antibacterial, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1261, 132932.
- Davies, S. (1988). Asymmetric synthesis via the iron chiral auxiliary $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)]$. *Pure and Applied Chemistry*, 60(1), 13-20.
- De Figueiredo, R. M., Suppo, J.-S., & Campagne, J.-M. (2016). Nonclassical routes for amide bond formation. *Chemical reviews*, 116(19), 12029-12122.
- Deng, X.-Q., Quan, L.-N., Song, M.-X., Wei, C.-X., & Quan, Z.-S. (2011). Synthesis and anticonvulsant activity of 7-phenyl-6, 7-dihydro-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidin-5 (4H)-ones and their derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(7), 2955-2963.
- Deng, X.-X., Li, L., Li, Z.-L., Lv, A., Du, F.-S., & Li, Z.-C. (2012). Sequence regulated poly (ester-amide) s based on Passerini reaction. *ACS Macro Letters*, 1(11), 1300-1303.
- Dixon, D. A., Dobbs, K. D., & Valentini, J. J. (1994). Amide-water and amide-amide hydrogen bond strengths. *The Journal of Physical Chemistry*, 98(51), 13435-13439.
- Eberhardt, E. S., & Raines, R. T. (1994). Amide-amide and amide-water hydrogen bonds: implications for protein folding and stability. *Journal of the American Chemical Society*, 116(5), 2149-2150.
- Eissa, I. H., Metwaly, A. M., Belal, A., Mehany, A. B., Ayyad, R. R., El-Adl, K., . . . El-Sawah, M. E. (2019). Discovery and antiproliferative evaluation of new quinoxalines as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 352(11), 1900123.

- Fan, Y. L., Ke, X., & Liu, M. (2018). Coumarin–triazole hybrids and their biological activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(4), 791-802.
- Fang, W.-Y., Ravindar, L., Rakesh, K., Manukumar, H., Shantharam, C., Alharbi, N. S., & Qin, H.-L. (2019). Synthetic approaches and pharmaceutical applications of chloro-containing molecules for drug discovery: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 173, 117-153.
- Fekete, A., Malik, A. K., Kumar, A., & Schmitt-Kopplin, P. (2010). Amines in the environment. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 40(2), 102-121.
- Fernandes, R. A., Kattanguru, P., Gholap, S. P., & Chaudhari, D. A. (2017). Recent advances in the Overman rearrangement: Synthesis of natural products and valuable compounds. *Organic & biomolecular chemistry*, 15(13), 2672-2710.
- Finet, J. P. (1989). Arylation reactions with organobismuth reagents. *Chemical reviews*, 89(7), 1487-1501.
- Fonseca, A. C., Gil, M. H., & Simoes, P. N. (2014). Biodegradable poly (ester amide) s—A remarkable opportunity for the biomedical area: Review on the synthesis, characterization and applications. *Progress in Polymer Science*, 39(7), 1291-1311.
- Ghoreishi, S., & Moeinpour, F. (2023). Microwave-Assisted Beckman Rearrangement by Cu (II)/Triazine-Based Dendrimer as an Efficacious Recoverable Nano-Catalyst Under Solvent-Free Conditions. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(1), 740-754.
- Gibson, M., & Bradshaw, R. (1968). The Gabriel synthesis of primary amines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 7(12), 919-930.
- Glotova, T., Shabalin, D., Dvorko, M. Y., Ushakov, I., Schmidt, E. Y., Ivanov, A., . . . Trofimov, B. (2013). One-pot assembly of 3, 5-bis (1 H-pyrrol-2-yl)-4 H-1, 2, 4-triazol-4-amines from pyrrolicarbo-nitriles and hydrazine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 49, 561-565.
- Goldstein, P., Ladell, J., & Abowitz, G. (1969). Refinement of the crystal and molecular structure of 1, 2, 4-triazole (C₂H₃N₃) at low temperature. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 25(1), 135-143.
- Goma'a, H. A. M., Ghaly, M. A., Abou-zeid, L. A., Badria, F. A., Shehata, I. A., & El-Kerdawy, M. M. (2019). Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1, 2, 4-Triazole and 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents. *ChemistrySelect*, 4(21), 6421-6428.
- Grant, J. (1944). *Hackh's chemical dictionary*: J. & A. Churchill.
- Grecian, S., & Aubé, J. (2010). Schmidt rearrangement reactions with alkyl azides. *Organic Azides: Syntheses and Applications*, 191-310.
- Grierson, D. (2004). The P olonovski Reaction. *Organic Reactions*, 39, 85-295.

- H. Zhou, C., & Wang, Y. (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 239-280.
- Han, Bekçi, H., Uba, A. I., Yıldırım, Y., Karasulu, E., Cumaoğlu, A., . . . Küçükgül, Ş. G. (2019). Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1, 2, 4-triazole containing hydrazide–hydrazones derived from (S)-naproxen. *Archiv der Pharmazie*, 352(6), 1800365.
- Han, C., Lee, J. P., Lobkovsky, E., & Porco, J. A. (2005). Catalytic ester– amide exchange using group (IV) metal alkoxide– activator complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 127(28), 10039-10044.
- Harrington, A., & Tal-Gan, Y. (2019). The importance of amide protons in peptide drug development. In (Vol. 11, pp. 2759-2763): Taylor & Francis.
- Heravi, M. M., Kheilkordi, Z., Zadsirjan, V., Heydari, M., & Malmir, M. (2018). Buchwald-Hartwig reaction: an overview. *Journal of Organometallic Chemistry*, 861, 17-104.
- Hou, Y.-P., Sun, J., Pang, Z.-H., Lv, P.-C., Li, D.-D., Yan, L., . . . Zhu, H.-L. (2011). Synthesis and antitumor activity of 1, 2, 4-triazoles having 1, 4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(20), 5948-5954.
- Ibrahim, M., Taghour, M., Metwaly, A., Belal, A., Mehany, A., Elhendawy, M., . . . Hafez, E. (2018). Design, synthesis, molecular modeling and anti-proliferative evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 117-134.
- İkizler, A., Yıldırım, N., & Yüksek, H. (1996). Synthesis of some arylidenamino compounds. *Modelling, Measurement & Control C*, 54, 21-30.
- Ingvorsen, K., Yde, B., Godtfredsen, S., & Tsuchiya, R. (2007). *Microbial hydrolysis of organic nitriles and amides*. Paper presented at the Ciba Foundation Symposium 140-Cyanide Compounds in Biology: Cyanide Compounds in Biology: Ciba Foundation Symposium 140.
- Jorgensen, W. L., & Swenson, C. J. (1985). Optimized intermolecular potential functions for amides and peptides. Structure and properties of liquid amides. *Journal of the American Chemical Society*, 107(3), 569-578.
- Kabir, E., & Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 4, 100606.
- Kaur, R., Ranjan Dwivedi, A., Kumar, B., & Kumar, V. (2016). Recent developments on 1, 2, 4-triazole nucleus in anticancer compounds: a review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(4), 465-489.
- Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. *Molecules*, 25(8), 1909.

- Khan, B., Naiyer, A., Athar, F., Ali, S., & Thakur, S. C. (2021). Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of 1, 2, 4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandin-endoperoxide synthase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(2), 457-475.
- Kirmse, W. (2002). 100 years of the Wolff rearrangement. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002(14), 2193-2256.
- Kita, Y., Akai, S., Ajimura, N., Yoshigi, M., Tsugoshi, T., Yasuda, H., & Tamura, Y. (1986). Facile and efficient syntheses of carboxylic anhydrides and amides using (trimethylsilyl) ethoxyacetylene. *The Journal of organic chemistry*, 51(22), 4150-4158.
- Knox, C., Wilson, M., Klinger, C. M., Franklin, M., Oler, E., Wilson, A., . . . Strawbridge, S. A. (2024). DrugBank 6.0: the DrugBank knowledgebase for 2024. *Nucleic acids research*, 52(D1), D1265-D1275.
- Kotikam, V., & Rozners, E. (2020). Amide-modified RNA: using protein backbone to modulate function of short interfering RNAs. *Accounts of chemical research*, 53(9), 1782-1790.
- Krishna, K. M., Inturi, B., Pujar, G. V., Purohit, M. N., & Vijaykumar, G. (2014). Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1, 2, 4-triazoles as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 516-529.
- Kumari, S., Carmona, A. V., Tiwari, A. K., & Trippier, P. C. (2020). Amide bond bioisosteres: Strategies, synthesis, and successes. *Journal of medicinal chemistry*, 63(21), 12290-12358.
- Kumari, S., Carmona, A. V., Tiwari, A. K., & Trippier, P. C. (2020). Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes. *J Med Chem*, 63(21), 12290-12358. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00530
- Kunz, K., Scholz, U., & Ganzer, D. (2003). Renaissance of Ullmann and Goldberg reactions-progress in copper catalyzed CN-, CO-and CS-coupling. *Synlett*, 2003(15), 2428-2439.
- Lanigan, R. M., & Sheppard, T. D. (2013). Recent developments in amide synthesis: Direct amidation of carboxylic acids and transamidation reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(33), 7453-7465.
- Lappert, M., Protchenko, A., Power, P. P., & Seeber, A. (2008). *Metal amide chemistry*: John Wiley & Sons.
- Lawrence, S. A. (2004). *Amines: synthesis, properties and applications*: Cambridge University Press.
- Le Corre, S. S., Berchel, M., Couthon-Gourvès, H., Haelters, J.-P., & Jaffrès, P.-A. (2014). Atherton–Todd reaction: mechanism, scope and applications. *Beilstein journal of organic chemistry*, 10(1), 1166-1196.

- Li, J. J. (2003). Alper carbonylation. In *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms* (pp. 6-7). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lin, G. S., Duan, W. G., Yang, L. X., Huang, M., & Lei, F. H. (2017). Synthesis and Antifungal Activity of Novel Myrtenal-Based 4-Methyl-1,2,4-triazole-thioethers. *Molecules*, 22(2). doi:10.3390/molecules22020193
- Liscio, P., Carotti, A., Ascitti, S., Karlberg, T., Bellocchi, D., Llacuna, L., . . . Pellicciari, R. (2014). Design, synthesis, crystallographic studies, and preliminary biological appraisal of new substituted triazolo [4, 3-b] pyridazin-8-amine derivatives as tankyrase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 57(6), 2807-2812.
- Ma, Y., Woltornist, R. A., Algera, R. F., & Collum, D. B. (2019). Aryl carbamates: mechanisms of orthosodiations and Snieckus–Fries rearrangements. *The Journal of organic chemistry*, 84(14), 9051-9057.
- Martinez-Gonzalez, S., Rodriguez-Aristegui, S., de la Oliva, C. A. G., Hernández, A. I., Cantalapiedra, E. G., Varela, C., . . . Bischoff, J. R. (2019). Discovery of novel triazolo [4, 3-b] pyridazin-3-yl-quinoline derivatives as PIM inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 168, 87-109.
- Mazik, M., Bläser, D., & Boese, R. (1999). Hydrogen-bonding motifs in the crystals of secondary diamides with 2-amino-6-methyl-and 2, 6-diaminopyridine subunits. *Tetrahedron*, 55(44), 12771-12782.
- McCallum, T., & Barriault, L. (2015). Light-enabled synthesis of anhydrides and amides. *The Journal of organic chemistry*, 80(5), 2874-2878.
- Mekheimer, R. A., Abuo-Rahma, G. E.-D. A., Abd-Elmonem, M., Yahia, R., Hisham, M., Hayallah, A. M., . . . Sadek, K. U. (2022). New s-Triazine/Tetrazole conjugates as potent antifungal and antibacterial agents: Design, molecular docking and mechanistic study. *Journal of Molecular Structure*, 1267, 133615.
- Mermer, A., Faiz, O., Demirbas, A., Demirbas, N., Alagumuthu, M., & Arumugam, S. (2019). Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 85, 308-318.
- Minisci, F., Bernardi, R., Bertini, F., Galli, R., & Perchinummo, M. (1971). Nucleophilic character of alkyl radicals—VI: A new convenient selective alkylation of heteroaromatic bases. *Tetrahedron*, 27(15), 3575-3579.
- Mohammadi Ziarani, G., Soltani Hasankiadeh, F., & Mohajer, F. (2020). Recent applications of Ritter reactions in organic syntheses. *ChemistrySelect*, 5(45), 14349-14379.
- Montalbetti, C. A., & Falque, V. (2005). Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, 61(46), 10827-10852.
- Nam, N. H., & Parang, K. (2003). Current targets for anticancer drug discovery. *Current drug targets*, 4(2), 159-179.

- Novosjolova, I. (2013). The Mukaiyama reagent: An efficient condensation agent. *Synlett*, 24(01), 135-136.
- Pan, J. B., Yang, Z. C., Zhang, X. G., Li, M. L., & Zhou, Q. L. (2023). Enantioselective Synthesis of Chiral Amides by a Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Wolff Rearrangement. *Angewandte Chemie*, 135(39), e202308122.
- Pattabiraman, V. R., & Bode, J. W. (2011). Rethinking amide bond synthesis. *Nature*, 480(7378), 471-479.
- Penn, L., & Milanovich, F. (1979). Raman spectroscopy of Kevlar 49 fibre. *Polymer*, 20(1), 31-36.
- Peyton, L., Gallagher, S., & Hashemzadeh, M. (2015). Triazole antifungals: a review. *Drugs Today*, 51(12), 705-718.
- Plech, T., Kaproń, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A., . . . Polz-Dacewicz, M. (2015). Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1, 2, 4-triazole-ciprofloxacin hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 94-103.
- Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A., & Kaproń, B. (2012). Studies on the synthesis and antibacterial activity of 3, 6-disubstituted 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b] 1, 3, 4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 580-584.
- Prakash, C. R., & Raja, S. (2013). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some novel 5-substituted Schiff and Mannich base of isatin derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(3), 337-344.
- Prakash, O., Aneja, D. K., Hussain, K., Lohan, P., Ranjan, P., Arora, S., . . . Aneja, K. R. (2011). Synthesis and biological evaluation of dihydroindeno and indeno [1, 2-e][1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines as antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(10), 5065-5073.
- Proctor, R. S., Chuentragool, P., Colgan, A. C., & Phipps, R. J. (2021). Hydrogen atom transfer-driven enantioselective minisci reaction of amides. *Journal of the American Chemical Society*, 143(13), 4928-4934.
- Qin, M., Yan, S., Wang, L., Zhang, H., Zhao, Y., Wu, S., . . . Gong, P. (2016). Discovery of novel diaryl urea derivatives bearing a triazole moiety as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 115, 1-13.
- Rao, K. S., & Wu, T.-S. (2012). Chan–Lam coupling reactions: synthesis of heterocycles. *Tetrahedron*, 68(38), 7735-7754.
- Roy, S., Roy, S., & Gribble, G. W. (2012). Metal-catalyzed amidation. *Tetrahedron*, 68(48), 9867-9923.
- Russell, P. (2005). A century of fungicide evolution. *The Journal of Agricultural Science*, 143(1), 11-25.

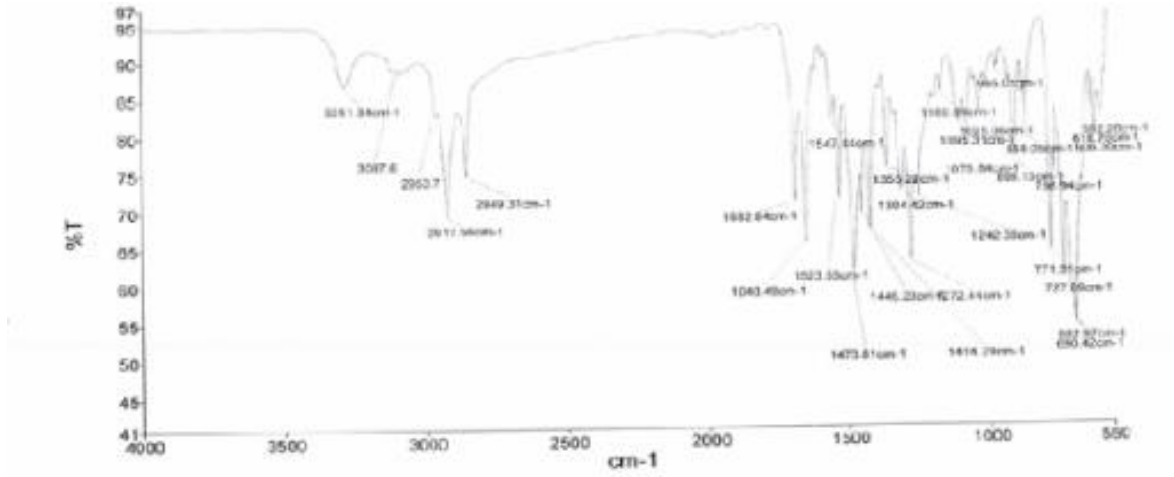
- Sáez-Calvo, G., Sharma, A., de Asís Balaguer, F., Barasoain, I., Rodríguez-Salarichs, J., Olieric, N., . . . Peñalva, M. A. (2017). Triazolopyrimidines are microtubule-stabilizing agents that bind the vinca inhibitor site of tubulin. *Cell chemical biology*, 24(6), 737-750. e736.
- Santiago, J. V., & Burtoloso, A. C. (2019). Synthesis of Fused Bicyclic [1, 2, 3]-Triazoles from γ -Amino Diazoketones. *ACS omega*, 4(1), 159-168.
- Schwalbe, R., Steele-Moore, L., & Goodwin, A. C. (2007). *Antimicrobial susceptibility testing protocols*: Crc Press.
- Shahzad, S. A., Yar, M., Khan, Z. A., Shahzadi, L., Naqvi, S. A. R., Mahmood, A., . . . Bale, A. T. (2019). Identification of 1, 2, 4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: Future anti-tumor drugs. *Bioorganic Chemistry*, 85, 209-220.
- Shimizu, K.-i., Kon, K., Onodera, W., Yamazaki, H., & Kondo, J. N. (2013). Heterogeneous Ni catalyst for direct synthesis of primary amines from alcohols and ammonia. *ACS Catalysis*, 3(1), 112-117.
- Song, Z., Liu, Y., Dai, Z., Liu, W., Zhao, K., Zhang, T., . . . Dai, Y. (2016). Synthesis and aromatase inhibitory evaluation of 4-N-nitrophenyl substituted amino-4H-1, 2, 4-triazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24(19), 4723-4730.
- Standarts, N. (2007). Clinical and Laboratory Standards Institute, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard, CLSI document M7-A7. *Clinical Laboratory Standards Institute*, Wayne, PA.
- Stecko, S., Furman, B., & Chmielewski, M. (2014). Kinugasa reaction: an ‘ugly duckling’ of β -lactam chemistry. *Tetrahedron*, 70(43), 7817-7844.
- Sumrra, S. H., Zafar, W., Javed, H., Zafar, M., Hussain, M. Z., Imran, M., & Nadeem, M. A. (2021). Facile synthesis, spectroscopic evaluation and antimicrobial screening of metal endowed triazole compounds. *Biometals*, 34, 1329-1351.
- URL-1. (2025). *PubChem Compound Summary for CID 9257, 1,2,4-Triazole*. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1%2C2%2C4-triazole>
- Vaishnani, M. J., Bijani, S., Rahamathulla, M., Baldaniya, L., Jain, V., Thajudeen, K. Y., . . . Pasha, I. (2024). Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: a review. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 17(1), 2307989. doi:10.1080/17518253.2024.2307989
- Waldvogel, S. R. (2010). Comprehensive organic name reactions and reagents. *Synthesis*, 2010(05), 892-892.
- Walkowiak, J., Tomas-Szwaczyk, M., Haufe, G., & Koroniak, H. (2012). Synthesis of α -trifluoromethylated amides by Eschenmoser–Claisen-type rearrangement of allylic alcohols. *Journal of Fluorine Chemistry*, 143, 189-197.

- Wang, S., Zhao, L.-J., Zheng, Y.-C., Shen, D.-D., Miao, E.-F., Qiao, X.-P., . . . Yu, B. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidines as potent lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 940-951.
- Wang, W., Wang, S., Liu, Y., Dong, G., Cao, Y., Miao, Z., . . . Sheng, C. (2010). Novel conformationally restricted triazole derivatives with potent antifungal activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 6020-6026.
- Wang, X.-M., Xu, J., Li, Y.-P., Li, H., Jiang, C.-S., Yang, G.-D., . . . Zhang, S.-Q. (2013). Synthesis and anticancer activity evaluation of a series of [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyridinylpyridines in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67, 243-251.
- Wang, X., Zhao, K., Wang, H., & Shi, F. (2021). Selective synthesis of N-monomethyl amines with primary amines and nitro compounds. *Catalysis Science & Technology*, 11(22), 7239-7254.
- Wang, Y., Damu, G. L., Lv, J.-S., Geng, R.-X., Yang, D.-C., & Zhou, C.-H. (2012). Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(17), 5363-5366.
- Wiegand, I., Hilpert, K., & Hancock, R. E. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature protocols*, 3(2), 163-175.
- Xie, L.-G., & Dixon, D. J. (2018). Iridium-catalyzed reductive Ugi-type reactions of tertiary amides. *Nature communications*, 9(1), 2841.
- Yao, Z., Sun, J.-m., Wang, Q., & Cao, K. (2012). Study on ester–amide exchange reaction between PBS and PA6IcoT. *Industrial & engineering chemistry research*, 51(2), 751-757.
- You, X., Gu, Z., Huang, J., Kang, Y., Chu, C.-C., & Wu, J. (2018). Arginine-based poly (ester amide) nanoparticle platform: From structure–property relationship to nucleic acid delivery. *Acta Biomaterialia*, 74, 180-191.
- Yu, S., Chai, X., Hu, H., Yan, Y., Guan, Z., Zou, Y., . . . Wu, Q. (2010). Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(10), 4435-4445.
- Zhang, D.-W., Zhao, X., Hou, J.-L., & Li, Z.-T. (2012). Aromatic amide foldamers: structures, properties, and functions. *Chemical reviews*, 112(10), 5271-5316.
- Zhao, Y., Li, X., Shen, J., Gao, C., & Van der Bruggen, B. (2020). The potential of Kevlar aramid nanofiber composite membranes. *Journal of materials chemistry A*, 8(16), 7548-7568.

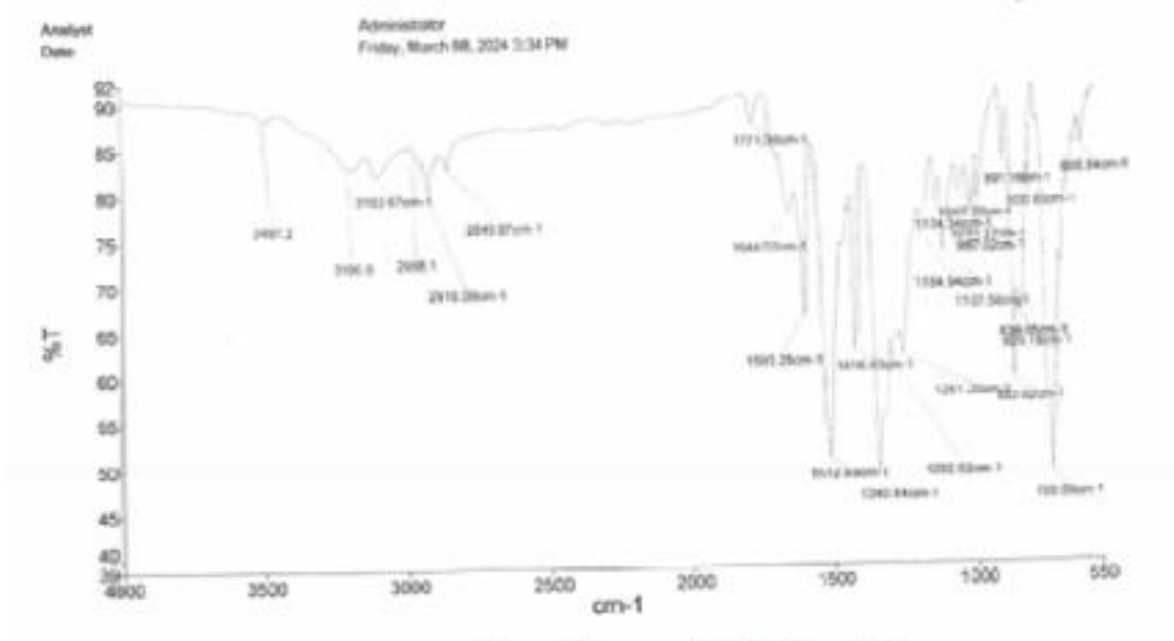
Zhou, S., Junge, K., Addis, D., Das, S., & Beller, M. (2009). A Convenient and General Iron-Catalyzed Reduction of Amides to Amines. *Angewandte Chemie*, 121(50), 9671-9674.



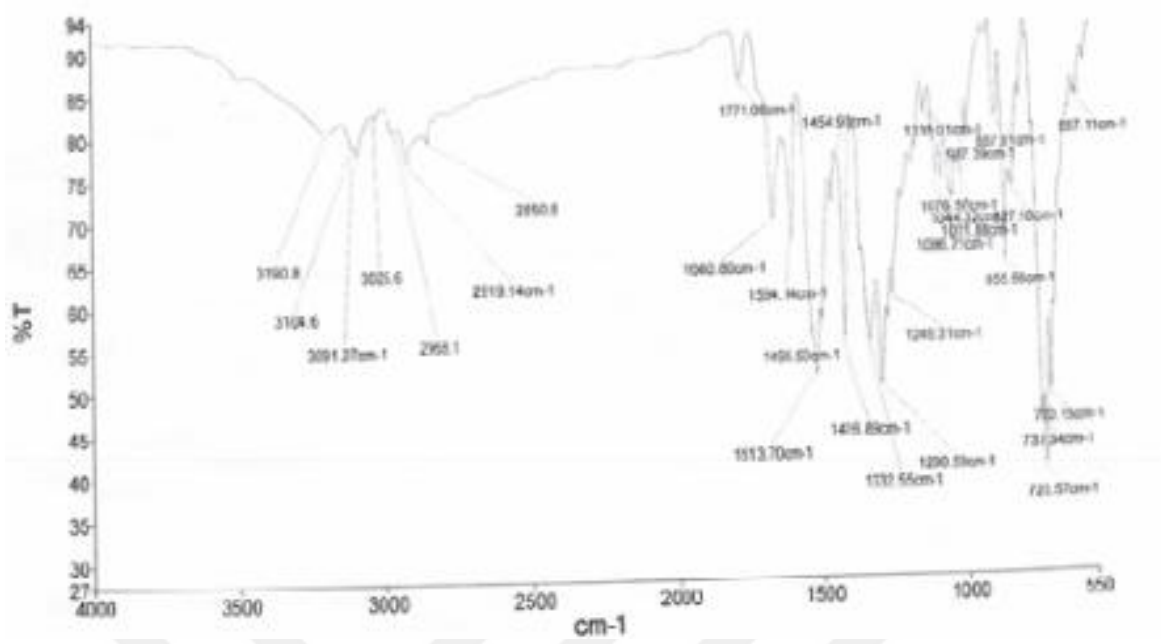
6. EKLER



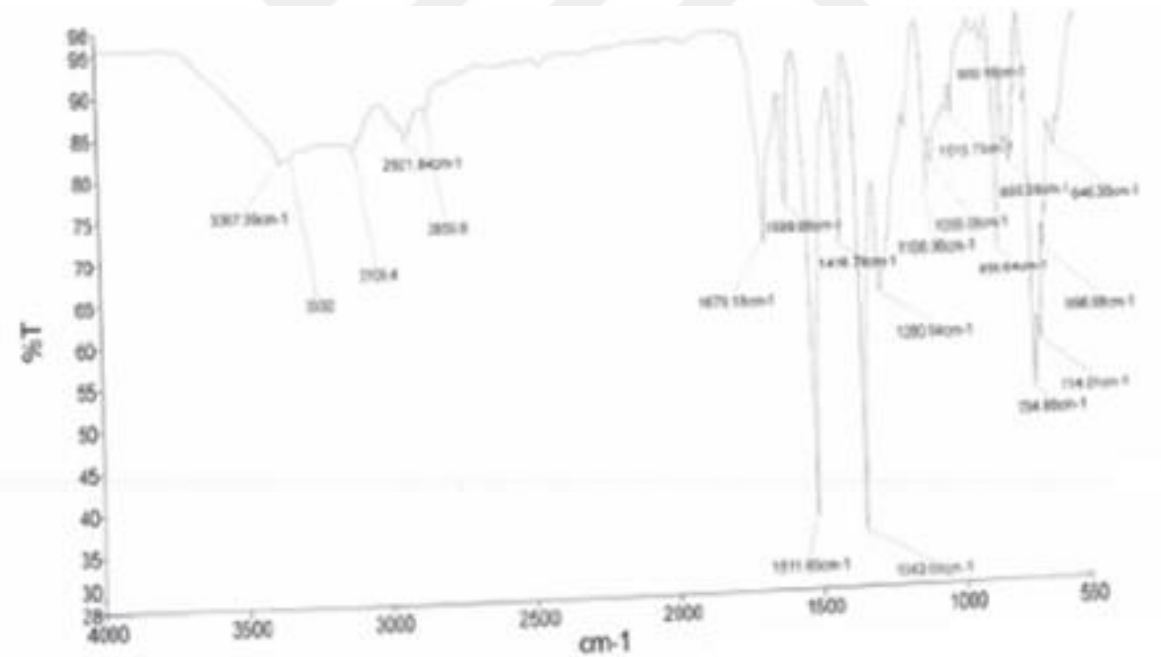
Ek Şekil 1. Amit 1 bileşiği IR spektrometrisi



Ek Şekil 2. Amit 2 bileşiği IR spektrometrisi



Ek Şekil 3. Amit 3 bileşiği IR spektrometrisi



Ek Şekil 4. Amit 4 bileşiği IR spektrometrisi

ÖZGEÇMİŞ

Duygu SİVRİKAYA ŞAL, İlköğrenimini Akçaabat Merkez İlköğretim Okulu'nda bitirdikten sonra lise eğitimini 2006 yılında Akçaabat Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2006-2007 öğretim yılında Gazi Üniversitesi Kimya bölümünde lisans eğitimine başladı. Kimya Mühendisliği bölümünde çift anadal yaptı. İki bölümden de 2010 yılında onur öğrencisi olarak derece ile mezun oldu. Aynı yıl Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında tezli yüksek lisans programına başladı. Ardından Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalı tezli yüksek lisans programına yatay geçiş yaptı. Evli ve iki kız çocuğu sahibi olup iyi derece İngilizce bilmektedir.